

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Februar 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/10143 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 265/02,
307/88, 413/12, A61K 31/536, 31/365, A61P 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08501

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juli 2001 (23.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 38 639.3 28. Juli 2000 (28.07.2000) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Frau Dr. Krüger, Corporate Patents, Müllerstr.
178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: JAROCH, Stefan; Schlüterstr. 65, 10625
Berlin (DE). LEHMANN, Manfred; Lutherstr. 13, 12305
Berlin (DE). SCHMEES, Norbert; Horber Str. 3, 13469
Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd; Erdmannstr. 44,
16540 Hohen Neuendorf (DE). REHWINKEL, Hartmut;
Glasower Str. 41, 12051 Berlin (DE). DROESCHER,
Peter; Lessingstr. 7, 99425 Weimar (DE). SKUBALLA,
Werner; Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE).
KROLIKIEWICZ, Konrad; Ehrenpreisweg 33, 12357

Berlin (DE). HENNEKES, Hartwig; Handjerystr. 16,
12159 Berlin (DE). SCHÄCKE, Heike; Gartenstr. 105,
10115 Berlin (DE). SCHOTTELIUS, Arndt; Schlossstr.
32, 14059 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

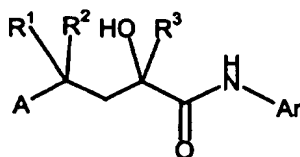
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NON-STEROIDAL INFLAMMATION INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NICHTSTEROIDALE ENTZÜNDUNGSHEMMER



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of
the general formula (I) as non-steroidal inflammation inhibitors, to
a method for the production of the same and to selected compounds.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung der
Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als nicht steroidale Entzündungshemmer, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ausgewählte Verbindungen.



WO 02/10143 A1

Nichtst eroidale Entzündungshemmer

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von nichtsteroidalen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Entzündungen, ausgewählte Verbindungen sowie deren Herstellungsverfahren.

Neben einer großen Zahl von Steroidverbindungen, die gut am Glucocorticoidrezeptor binden und entzündungshemmend wirken (Glucocorticoide), sind nichtsteroidale Verbindungen bekannt, die zwar am Glucocorticoidrezeptor binden, für die bisher aber keine Entzündungshemmung gezeigt wurde [vgl. Nature Medicine 4 (1998) 92, Mol. Pharmacol. 52 (1997) 571]. Des weiteren wurden nichtsteroidale Verbindungen beschrieben, die sich von steroidalen Verbindungen ableiten, Affinität zum Glucocorticoidrezeptor aufweisen und wahrscheinlich rezeptorvermittelt antiinflammatorisch wirksam sind [J. Med. Chem. 36, (1993), 3278-3285]. Diese Verbindungen zeigten in den Tierexperimenten allerdings keine Vorteile gegenüber steroidalen Glucocorticoiden, d.h. es war nicht möglich die antiinflammatorische Wirkung von metabolischen Effekten, z.B. Suppression der Nebennierenfunktion, zu trennen.

20

Aus WO 98/54159 nicht steroidale Verbindungen bekannt, die eine hohe gestagene Aktivität aufweisen. Es gibt in dem Dokument die Feststellung, daß die beanspruchten Verbindungen teilweise auch Wirkung am Glucocorticoid- und/oder Mineralcorticoidrezeptor aufweisen. Es werden aber weder Verbindungen in diesem Zusammenhang konkret genannt noch Testergebnisse offenbart. Das heißt, daß aus dem Pool der generisch beanspruchten Verbindungen der WO 98/54159 nicht näher spezifizierte Verbindungen bekannt sind, die sowohl hohe gestagene Aktivität als auch Wirkung am Glucocorticoidrezeptor aufweisen. Vorteilhaft im Sinne einer gewerblichen Anwendbarkeit sind jedoch Verbindungen, die im Hinblick auf die genannten Wirkungen eine Selektivität aufweisen.

30

-2-

Aus WO 00/32584 wiederum sind Phenolderivate, die eine Wirkdissoziation zwischen antiinflammatorischer Wirkung und den unerwünschten metabolischen Nebenwirkungen aufweisen, als nicht steroidale Entzündungshemmer bekannt.

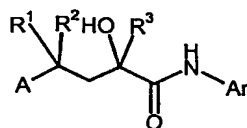
- 5 Die im Stand der Technik offenbarten Verbindungen sind noch im Hinblick auf ihre Wirkdissoziation zwischen antiinflammatorischer Wirkung und den unerwünschten Nebenwirkungen verbesserungsbedürftig.

Es bestand daher die Aufgabe neue nicht steroidale Entzündungshemmer zur
10 Verfügung zu stellen, die eine mindestens ebenso gute oder bessere Wirkdissoziation als die Verbindungen des Standes der Technik zeigen.

Es wurden nun nichtsteroidale Verbindungen gefunden, die gut an den Glucocorticoidrezeptor binden und, vermittelt über diese Bindung, eine
15 Entzündungshemmung bewirken. Diese Verbindungen zeigen im Experiment deutlich bessere oder zumindest gleich gute Wirkdissoziationen zwischen antiinflammatorischen und unerwünschten Wirkungen und sind den bisher beschriebenen, nichtsteroidalen Glucocorticoiden überlegen oder weisen zumindest eine ebenso gute Wirkung auf.

20

Gemäß der vorliegenden Erfindung sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I für die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, die eine entzündungshemmende Wirkung aufweisen, geeignet:



25

(I)

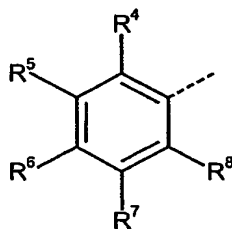
worin

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C₁-
C₅-Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen
30 Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern stehen,

-3-

R^3 für eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte C_1 - C_5 Alkylgruppe steht,

A für die Gruppe



5

steht (die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle), worin R^4 bis R^8 gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine $COOR^9$ -Gruppe

10

wobei R^9 für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, eine $CONR^{10}$ -Gruppe,

wobei R^{10} für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe steht,

15

eine NHR^{11} -Gruppe

wobei R^{11} für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte teilweise oder vollständig fluoriierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_5 -Acylgruppe, eine $-SO_2$ -(C_1 - C_5)Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Halogen oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe substituierte $-SO_2$ -Phenylgruppe stehen kann,

20

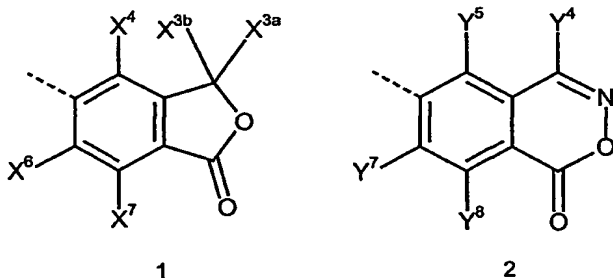
eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C_2 - C_5 -Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C_2 - C_5 -Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_5 -Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten,

25

R^4 und R^5 gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

-4-

Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 1 oder 2, steht,



5

worin

10 die Reste X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (in der Teilformel 1) und Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (in der Teilformel 2)

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluorierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeuten,

15 die Reste X^4 , X^6 , X^7 (in der Teilformel 1) oder Y^5 , Y^7 , Y^8 (in der Teilformel 2) außerdem gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_5 -Alkoxygruppe oder eine C_1 - C_5 -Alkanoyloxygruppe bedeuten,

20 sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als unterschiedliche Stereoisomere vorliegen. Sowohl die Racemate als auch die getrennt vorliegenden Stereoisomere gehören zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ein besonderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Isomeren, die die Ebene des polarisierten Lichtes in der Weise drehen, daß sie als (+)-Verbindungen bezeichnet werden.

Die als Gruppen oder Reste definierten Substituenten in den Verbindungen der allgemeinen Formel I können jeweils die nachfolgenden Bedeutungen haben.

- 5 Die C₁-C₅-Alkylgruppen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹², Xⁿ, Y^o können geradkettig oder verzweigt sein und für eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl- oder n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylbutyl- oder 3-Methylbutylgruppe stehen. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.
- 10 Wenn R¹ und R² gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, so kann dieser gegebenenfalls durch 1-2 Sauerstoffatome substituiert sein und beispielsweise ein Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl- hexyl- oder heptylring, sein.
- 15 Für eine teilweise oder vollständig fluoriierte C₁-C₅-Alkylgruppe kommen die teilweise oder vollständig fluoriierten, oben stehenden Alkylgruppen in Betracht. Von diesen bevorzugt sind die Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, sowie als teilweise fluoriierte Alkylgruppen beispielsweise die 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl- oder 5,5,5,4,4,3,3-Heptafluorpentylgruppe. Bevorzugt sind die
- 20 Trifluormethylgruppe und die Pentafluorethylgruppe.

- Die Substituenten des Phenylringes A können unabhängig voneinander die in den Ansprüchen definierten Bedeutungen wie ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine NHR¹¹-Gruppe wobei
- 25 R¹¹ für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte teilweise oder vollständig fluoriierte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine C₁-C₅-Acylgruppe, eine -SO₂-(C₁-C₅)Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Halogen oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe substituierte -SO₂-Phenylgruppe stehen kann, eine
- 30 geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₅-Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder

-6-

vollständig durch Fluoratome substituierte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine C₁-C₅-Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest haben.

Bevorzugt werden Phenylringe A, die 1-3 von Wasserstoff verschiedene Substituenten tragen.

5

Außerdem können R⁴ und R⁵ gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten, wie zum Beispiel Indan, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Benzocycloheptan.

10

Ein Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I worin R⁴ bis R⁸ gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine COOR⁹-Gruppe wobei R⁹ für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, eine CONR¹⁰-Gruppe, wobei R¹⁰ für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe steht, eine NHR¹¹-Gruppe, wobei R¹¹ für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine C₁-C₅-Acylgruppe, eine -SO₂-(C₁-C₅)Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Halogen oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe substituierte -SO₂-Phenylgruppe stehen kann, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₅-Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine C₁-C₅-Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten.

30

Die Bezeichnung Halogenatom oder Halogen bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat. Bevorzugt ist ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

Für eine C₂-C₅-Alkenylgruppe kommen beispielsweise eine Vinyl-, 2-substituierte Vinylgruppe, 1-Propenyl-, 2-Propenyl-, 2- oder 3-substituierte 2-

-7-

Propenylgruppe, 1-Butenyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 1-Methyl-2-propenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 1-Pentenyl-, 1-Methyl-1-butenyl-, 2-Methyl-1-butenyl-, 3-Methyl-1-butenylgruppe in Betracht. Bevorzugt werden die Alkenylgruppen, die in der 1- oder 2-Position die Doppelbindung tragen. Als Substituenten für die Vinylgruppe oder die Propenylgruppe kommen vor allem die Methyl- oder die Ethylgruppe in Frage.

Unter einer C₂-C₅-Alkynylgruppe wird beispielsweise eine Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl, 1-Butinyl-, 2-Butinyl, 3-Methyl-1-butinyl-, 4-Methyl-1-butinyl- oder 1-Pentinylgruppe verstanden. Bevorzugt werden die Alkynylgruppen, die in der 1- oder 2-Position eine Dreifachbindung tragen.

Mit C₁-C₅-Acylgruppe sind beispielsweise eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, n-Butyryl, 2-Methylpropionyl-, n-Valeroyl, 2-Methylbutyryl-, 3-Methylbutyryl- oder eine Pivaloylgruppe gemeint.

Mit einer Sulfonyl(C₁-C₅-)Alkylgruppe R¹¹ ist beispielsweise eine Methylsulfonyl- oder einer Ethylsulfonylgruppe gemeint.

Für die gegebenenfalls durch Halogen oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe substituierte Sulfonylphenylgruppe R¹¹ seien 2-Chlor(phenylsulfonyl), 3-Chlor(phenylsulfonyl), 4-Chlor(phenylsulfonyl), 2-Methyl(phenylsulfonyl), 3-Methyl(phenylsulfonyl), 4-Methyl(phenylsulfonyl) genannt. Die Sulfonylgruppe ist mit ihrer freien Valenz an das Stickstoffatom der NHR¹¹-Gruppe gebunden.

Aryl bedeutet eine Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe

Als Substituenten der Arylgruppe kommen Halogenatome, die Cyano-, Nitro-, C₁-C₅-Alkoxy-, Amino-, Hydroxy-, Carboxy- und C₁-C₅-Alkanoylgruppen, verzweigte und unverzweigte C₁-C₅-Alkylgruppen, verzweigte und unverzweigte C₁-C₅-Alkylgruppen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, in Frage.

Heteroaryl umfaßt aromatische heterocyclische 5- und 6-Ringe, die im Ring 1-3 weitere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, oder Schwefel

-8-

enthalten können. Bevorzugt werden heterocyclische Fünfringe. Im besonderen seien Furyl, Thienyl, Pyridyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl genannt.

- 5 Die Heteroarylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein durch verzweigte und unverzweigte C₁-C₅-Alkylgruppen, verzweigte und unverzweigte C₁-C₅-Alkylgruppen die fluoriert sein können und/oder Halogenatome.

- Die für die Reste Xⁿ, Y^o möglichen Hydroxygruppen können gegebenenfalls als
10 Ether oder Ester vorliegen, die im folgenden definiert sind:

Als C₁-C₅-Alkylgruppe zur Veretherung von Hydroxygruppen kommen die oben genannten Alkylgruppen in Frage, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe.

- Als C₁-C₅-Alkanoylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen kommt eine
15 Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, iso-Butyryl-, Valeryl- oder iso-Valeryl- oder Pivaloylgruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetylgruppe.

- Als C₁-C₅-Acylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen seien
beispielsweise die vorstehend genannten Alkanoylgruppen, vorzugsweise
20 wiederum eine Acetylgruppe, oder eine Benzoyl-, Toluoyl-, Phenylacetyl-, Acryloyl-, Cinnamoyl- oder Cyclohexylcarbonylgruppe, genannt.

- Als C₁-C₅-Alkanoyloxygruppe für X⁴, X⁶, X⁷, Y⁴, Y⁵, Y⁷ oder Y⁸ kommt eine
Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, iso-Butyryloxy-, Valeryloxy-
25 oder iso-Valeryloxygruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetoxygruppe.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin Ar für die Teilformel 2 steht und Y⁴ eine Methylgruppe bedeutet.

- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin Ar Teilformel 2 steht, Y⁴ eine Methylgruppe bedeutet und die übrigen Substituenten Y⁵, Y⁷ und Y⁸ Wasserstoff bedeuten.

-9-

Nichtsteroidale Verbindungen als solche mit einem gemischten Profil aus gestagener und androgener Aktivität in unterschiedlicher Ausprägung sind bereits Gegenstand der WO 98/54159. Die gemäß vorliegender Patentanmeldung zur Herstellung von Arzneimitteln mit

5 entzündungshemmender Wirksamkeit zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 fallen in den Umfang der in der WO 98/54159 enthaltenen allgemeinen Formel, sind dort jedoch nicht als Gruppe bevorzugt oder als Verbindungen direkt offenbart. Sie sind somit neu und erfüllen aufgrund der für sie aufgefundenen entzündungshemmenden, von

10 unerwünschten metabolischen oder anderen Effekten dissoziierten Wirkung, auch das Patentierungserfordernis der erfinderischen Tätigkeit.

Unerwünschte Wirkungen/Effekte im Sinne der vorliegenden Erfindung sind metabolische Wirkungen oder auch Bindungen an andere Steroidrezeptoren.

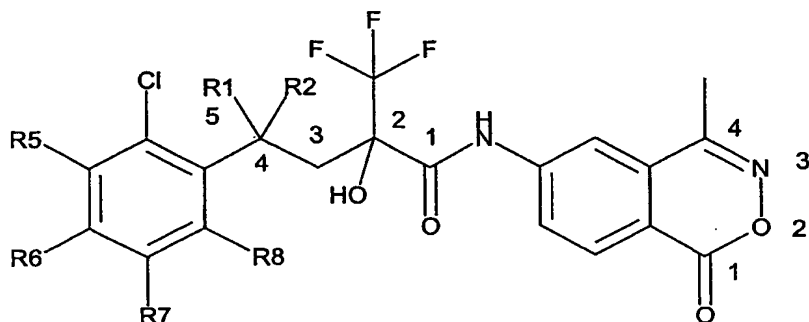
15

Die nachstehend namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I fallen zwar in den Umfang der in der WO 98/54159 aufgeführten allgemeinen Formel, sind aber dort nicht namentlich vorbeschrieben. Sie sind somit neu und erfüllen aufgrund der für sie aufgefundenen

20 entzündungshemmenden, von unerwünschten Nebenwirkungen dissoziierten Wirkung, auch das Patentierungserfordernis der erfinderischen Tätigkeit.

Diese Verbindungen als solche gehören deshalb ebenfalls zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung und werden nachfolgend aufgelistet.

Ihre Benennung soll an folgendem Beispiel verdeutlicht werden:



25

-10-

6-[4-(2-Chlor-3-R⁵-4-R⁶-5-R⁷-6-R⁸-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die folgenden Verbindungen.

- 5 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 15 6-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-) 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-11-

- (+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-
valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-) 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
- 10 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[4-(2-Cyano-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-
4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Ethenyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-
4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Ethyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
- 20 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(5-Fluor-2-phenylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-
4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-{5-Fluor-2-(furan-2'-yl)phenyl}-2-hydroxy-4-methyl-2-
trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-
2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-12-

- 6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+)-6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-
- 10 amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-)-6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-
- 20 4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-
- 30 4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-13-

(-)-6-[4-(2,4-Dichlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2,4-Dichlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 6-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10 6-[4-(4-Brom-2-chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(4-Brom-2-chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 (+)-6-[4-(4-Brom-2-chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Chlor-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25 (-)-6-[4-(2-Chlor-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2-Chlor-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

30 (-)-6-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-14-

- (+)-6-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylhexanoylamino]-4-
- 10 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylhexanoylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-)-6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
- 20 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
- 30 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,3,5-Trifluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-15-

- (-)-6-[4-(2,3,5-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,3,5-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[4-(2,3,4-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2,3,4-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,3,4-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 6-[4-(3-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(3-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[4-(3-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(4-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(4-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (+)-6-[4-(4-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-) 6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Bromophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (-)-6-[4-(2-Bromophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-16-

- (+)-6-[4-(2-Bromophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-)-6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
- 10 valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
- 20 valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+)-6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-
- 30 amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-17-

- 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+)-6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+)-6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-)-6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

- (-)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-
- 10 amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-
- 20 trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-
- 30 trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

- (+) 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-)-6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-
- 10 trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-
- 20 trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+)-6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-
- 30 trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-20-

- 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+)-6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2,3-Difluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,3-Difluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+)-6-[3-{1-(2,3-Difluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2,3-Difluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-)-6-[3-{1-(2,3-Difluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3-Difluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2,5-Difluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-)-6-[3-{1-(2,5-Difluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,5-Difluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-21-

- (-)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- (-) 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- 20 (+) 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- 6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-) 6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (-) 6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-22-

- (+) 6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
- 5 (-) 5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
(+) 5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
5-[4-(5-Fluor-2-mesyaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
- 10 (-) 5-[4-(5-Fluor-2-mesyaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
(+) 5-[4-(5-Fluor-2-mesyaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
- 15 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (+) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-23-

- 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+) 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+) 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-) 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind die oben aufgeführten 2,3-Benzoxazin-1-one.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind die oben aufgeführten Verbindungen, deren 2,3-Benzoxazin-1-on in 3-Position eine Methylgruppe trägt.

25

Im Falle, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I als Salze vorliegen, kann dies beispielsweise in der Form des Hydrochlorids, Sulfats, Nitrats, Phosphats, Pivalats, Maleats, Fumarats, Tartrats, Benzoats, Mesylats, Citrats oder Succinats sein.

- 30 Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen als racemische Gemische vorliegen, können sie nach dem Fachmann geläufigen Methoden der Racemattrennung in die reinen, optisch aktiven Formen aufgetrennt werden. Beispielsweise lassen sich die racemischen Gemische durch Chromatographie

an einem selbst optisch aktiven Trägermaterial (CHIRALPAK AD®) in die reinen Isomere trennen. Es ist auch möglich, die freie Hydroxygruppe in einer racemischen Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer optisch aktiven Säure zu verestern und die erhaltenen diastereoisomeren Ester durch
5 fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch zu trennen und die getrennten Ester jeweils zu den optisch reinen Isomeren zu verseifen. Als optisch aktive Säure kann beispielsweise Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Weinsäure verwendet werden.

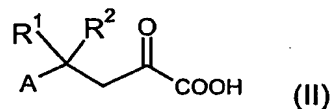
Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können erhalten werden, indem ausgehend von einer käuflich erhältlichen oder nach bekannten Methoden zugänglichen Phenylverbindung die Kette $C(R^1)(R^2)-CH_2-C(OH)(R^3)-B-NH-Ar$ aufgebaut wird, wobei im letzten Schritt der Rest R^3 eingeführt oder unter Bildung der Amidbindung $B-NH-Ar$ das Ringsystem der Formeln (1) oder (2) (=Ar) eingeführt wird.

Gewünschtenfalls lassen sich Verbindungen, die nach einem der nachstehenden Verfahren hergestellt wurden und in denen A ein substituierter aromatischer Ring ist, nach bekannten Verfahren an diesem aromatischen Rest selektiv substituieren. Beispiele für dieses Verfahren sind die katalytische Hydrierung von Mehrfachbindungen, die Nitrierung und die Halogenierung. Halogen und Nitrosubstitutionen bieten darüber hinaus die Möglichkeiten zu weiteren Modifikationen. So können etwa Arylbromide mit Bor-, Zinn- oder Zinkreagenzien unter Palladiumkatalyse in der dem Fachmann bekannten Weise umgesetzt werden. Nitroverbindungen können zu Anilinderivaten reduziert werden, beispielsweise hydrogenolytisch, oder mit Metallen, wie. z.B. Eisen oder Zink. Die Anilinderivate können nach Diazotierung in bekannter Weise weiterumgesetzt werden, beispielsweise im Sinne von Sandmeyerreaktionen.

(A)

25 Eine α -Ketocarbonsäure der allgemeinen Formel II



worin A, R^1 und R^2 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, wird entweder

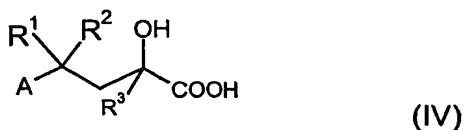
30 gegebenenfalls verestert, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

-26-

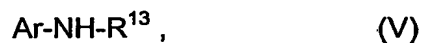


- 5 worin R^3 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R^{12} eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeutet,
in Gegenwart eines Katalysators oder mit einer Alkylmetallverbindung,
beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer
Verbindung der Formel IV

10



- umgesetzt. Als Katalysator kommen Fluorid-Salze oder basische Verbindungen
wie Alkalicarbonate infrage (J. Am. Chem. Soc. **111**, 393 (1989)).
Gegebenenfalls wird der Ester wieder gespalten und anschließend mit einer
15 Verbindung der allgemeinen Formel V



- 20 wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,
umgesetzt, wobei anschließend der Rest R^{13} abgespalten wird, um zu einer
Verbindung der Formel I zu gelangen
oder
direkt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



- wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die
in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,

-27-

gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion durch z.B. Überführung in das Säurechlorid, umgesetzt, wobei anschließend in beliebiger Reihenfolge der Rest R^{13} abgespalten wird und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

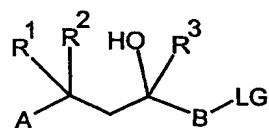


worin R^3 und R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen.

10

(B)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

- 15 worin A, B, R^1 , R^2 und R^3 die in Formel I angegebene Bedeutung haben und LG eine beliebige Fluchtgruppe bedeutet, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



- 20 wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei anschließend der Rest R^{13} abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen.

- Die Verbindung der allgemeinen Formel VI kann dabei gegebenenfalls auch nur als Zwischenprodukt, das wenn gewünscht isoliert, oder auch nur in situ erzeugt werden kann, gebildet werden. z.B. kann es sich um ein intermediär aus einer entsprechenden Carbonsäure gebildetes Säurechlorid handeln. Als
- 25 Fluchtgruppen seien dafür beispielsweise ein Fluor, Chlor- oder Bromatom oder wenn kein intermediäres Säurechlorid gebildet wird, der Mesylatrest oder
- 30 Tosylatrest genannt.

-28-

Die Bindung der Substanzen an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) wird mit Hilfe eines rekombinant hergestellten Rezeptors überprüft. Cytosolpräparationen von Sf9 Zellen, die mit rekombinanten Baculoviren, die für den GR kodieren, infiziert worden waren, werden für die Bindungsuntersuchungen eingesetzt. Im

5 Vergleich zur Bezugssubstanz [^3H]-Dexamethason zeigen die Substanzen eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR.

Des weiteren zeigen diese Verbindungen im Mineralcorticoid-Rezeptor (MR)-Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparaten aus Sf9 Zellen, die mit

10 Baculoviren codierend für den MR infiziert waren, und von [^3H]-Aldosteron als Bezugssubstanz Affinitäten zum MR.

Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die anti-inflammatorische Wirkung von Glucocorticoiden wird die durch den GR vermittelte Hemmung der

15 Transkription von Cytokinen, Adhäsionsmolekülen, Enzymen und anderer pro-inflammatorischen Faktoren angesehen. Diese Hemmung wird durch eine Interaktion des GR mit anderen Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF-kappa-B, bewirkt (zur Übersicht siehe Cato, ACB and Wade E, BioEssays 18, 371-378 1996).

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelle THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt.

25 Die anti-inflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden im Tierexperiment durch Testen in der Crotonöl-induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die

30 Ohren appliziert. Die Testsubstanzen wurden gleichzeitig oder zwei Stunden vor dem Crotonöl ebenfalls topisch oder systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem, die Peroxidaseaktivität als Maß für die Einwanderungen von Granulozyten und die

Elastaseaktivität als Maß für die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen in diesem Test sowohl nach topischer, als auch nach systemischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

5

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Glucocorticoid - Therapie ist der sogenannte "Steroiddiabetes" [vgl. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Ursache hierfür ist
10 die Stimulation der Gluconeogenese in der Leber durch Induktion der hierfür verantwortlichen Enzyme und durch freie Aminosäuren, die aus dem Abbau von Proteinen (katabole Wirkung der Glucocorticoide) entstehen. Ein Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosinaminotransferase (TAT). Die Aktivität dieses Enzyms kann photometrisch
15 aus Leberhomogenaten bestimmt werden und stellt ein gutes Maß für die unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I induzieren in diesem Test in Dosen,
20 in denen sie anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase.

Zusammenfassend zeigen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I gegenüber den bisherig verwendeten steroidal Glucocorticoiden folgende
25 Eigenschaften:

- nichtsteroidale Struktur (d.h. die Substanzen sind noch wirksam bei Patienten, die aufgrund einer allergischen Reaktion gegen die Steroidgrundstrukturen herkömmlicher Glucocorticoide für die Therapie mit diesen nicht mehr zugänglich sind (vgl. Lutz, ME, el-Azhary RA, Mayo Clin. Proc. 72, 1141-1144,
30 1997).
- ähnlich gute anti-inflammatorische Wirkung bei geringer metabolischer Wirkung

-30-

Aufgrund ihrer anti-inflammatorischen und zusätzlichen anti-allergischen, immunsuppressiven und anti-proliferativen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen Verwendung finden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG“ für die folgenden Indikationen:

- (i) Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 10 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale
 - Bronchitis unterschiedlicher Genese
 - Alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis,
 - 15 - Alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem
 - Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck
- (ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 20 - Alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica
 - Reaktive Arthritis
 - Entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese
 - Arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
 - 25 - Traumatische Arthritiden
 - Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom
- (iii) Allergien, die mit entzündlichen, und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 30 - Alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., Anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontakdermatitis

(iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)

- Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum

(v) Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 5 - Atopische Dermatitis (vor allem bei Kindern)
- Psoriasis
- Pityriasis rubra pilaris
- Erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedlichen Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.
- 10 - Bullöse Dermatosen
- Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises,
- Pruritus (z. B. allergischer Genese)
- Seborrhoisches Ekzem
- Rosacea
- 15 - Pemphigus vulgaris
- Erythema exsudativum multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Haarausfall wie Alopecia areata
- 20 - Cutane T – Zell - Lymphome
- (vi) Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Nephrotisches Syndrom
 - Alle Nephritiden
- 25 (vii) Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - akuter Leberzellzerfall
 - akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arzneimittelinduziert
- 30 - chronisch aggressive und / oder chronisch intermittierende Hepatitis
- (viii) Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - regionale Enteritis (Morbus Crohn)

- Colitis Ulcerosa
 - Gastritis
 - Refluxoesophagitis
 - Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue
- 5 (ix) Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Analekzem
 - Fissuren
 - Hämorrhoiden
- 10 - idiopathische Proktitis
- (x) Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- allergische Keratitis, Uveitis, Iritis,
 - Konjunktivitis
- 15 - Blepharitis
- Neuritis nervi optici
 - Chorioiditis
 - Ophtalmia sympathica
- (xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen,
- 20 allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- allergische Rhinitis, Heuschnupfen
 - Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.
 - Otitis media
- (xii) Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und /
- 25 oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem
 - Multiple Sklerose
 - akute Encephalomyelitis
 - Meningitis
- 30 - verschieden Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe
- (xiii) Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Erworbene hämolytische Anämie

-33-

- Idopathische Thrombocytopenia
- (xiv) Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Akute lymphatische Leukämie
 - 5 - Maligne Lymphome
 - Lymphogranulomatosen
 - Lymphosarkome
 - Ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma- Bronchial- und Prostatakarzinom
- 10 (xv) Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Endokrine Orbitopathie
 - Thyreotoxische Krise
 - Thyreoiditis de Quervain
 - 15 - Hashimoto Thyreoiditis
 - Morbus Basedow
- (xvi) Organ- und Gewebstransplantationen , Graft-versus-host-disease(xvii)
Schwere Schockzustände, z.B anaphylaktischer Schock , systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
- 20 (xviii)Substitutionstherapie bei:
 - angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom
 - erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen etc.
 - 25 - angeboren sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus
 - erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren etc.
- (xix) Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen
30 Prozessen einhergehen:
 - z.B. in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten bei Zytostika - bedingten Erbrechen.
- (xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter Krankheitszustände eingesetzt werden, für die heute synthetische
5 Glucocorticoide verwendet werden (siehe dazu Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Alle zuvor genannten Indikationen (i) bis (xx) sind ausführlich beschrieben in
10 Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Für die therapeutische Wirkungen bei den oben genannten Krankheitszuständen ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt
15 beispielsweise von der Wirkstärke der Verbindung der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände, sowie der Verwendung als Prophylaktikum oder Therapeutikum ab.

20 Die Erfindung liefert weiterhin

- (i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I oder deren Gemisch zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von einer ERKRANKUNG;
- (ii) ein Verfahren zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welches Verfahren
25 eine Verabreichung einer Verbindungsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Verbindungsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;
- (iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von einer
30 ERKRANKUNG, welche Behandlung eines der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Im allgemeinen sind bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 µg bis 100.000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von 1 µg bis 100.000 µg pro kg Körpergewicht. Bevorzugt ist eine Dosis von 10 bis 30.000 µg pro kg Körpergewicht, mehr bevorzugt eine Dosis von 10 bis 10.000 µg pro kg Körpergewicht. Zum Beispiel wird diese Dosis zweckmäßigerweise mehrmals täglich verabreicht. Zur Behandlung eines akuten Schocks (z.B. anaphylaktischer Schock) können Einzeldosen gegeben werden, die deutlich über den oben genannten Dosen liegen.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen, Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln, Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

20

Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

25

Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen möglich.

Für die intraartikulären Injektion können entsprechend zubereitet Kristallsuspensionen verwendet werden.

30

Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z.B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen, als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

5

Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

10 Für die lokale Anwendung an Augen, äußerem Gehörgang, Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen können die neuen Verbindungen als Tropfen, Salben und Tinkturen in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden.

15 Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0.01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

20 Die Erfindung umfaßt ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff. Weiterhin gehört zur Erfindung die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen und annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen. Ebenfalls umfaßt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eines der pharmazeutisch
25 aktiven, erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und Trägerstoffe enthält.

-37-

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie darauf beschränken zu wollen. Die Synthesen von wichtigen Vorstufen, die im Rahmen des experimentellen Teils nicht offenbart sind, sind bereits Stand der Technik, und können zum Beispiel aus der WO 98/54159 entnommen werden.

Experimenteller Teil

Beispiel 1

6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Beispiel 2

5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid

Vorstufen:

2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril

5,25 g (5-Fluor-2-methylphenyl)acetonitril und 5,25 ml Methyljodid werden in 70 ml Dimethylformamid gelöst und in 2,5 Stunden unter Eiskühlung mit 2,7 g Natriumhydrid (80%) versetzt. Nach 3 Stunden bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Eiswasser und Ethylacetat versetzt, mit 1 M Salzsäure angesäuert und die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Es werden 6,1 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril als Öl erhalten.

2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd

6,1 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril, gelöst in 60 ml Toluol, werden bei -70 °C in 45 Minuten mit 44 ml 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol versetzt. Nach 4 Stunden bei -78 °C werden 120 ml Ethylacetat zugetropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit 2 N

-38-

Schwefelsäure und einmal mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase wird getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Nach Destillation erhält man 5,3 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd vom Kp. 120 °C/ 0.031 hPa.

5 **4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure**

- Eine Lösung von 8,04 ml 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 40ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 20 Minuten mit 16,5 ml einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-Heptan-Toluol versetzt und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wird
- 10 eine Lösung von 5,2 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd in 30 ml Tetrahydrofuran bei 0°C dazugetropt. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird 2 N Schwefelsäure zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das Rohprodukt wird mit 100 ml 2 M Natronlauge verseift. Man erhält 5 g Säure, die mit 450 ml 2 N Schwefelsäure unter starkem
- 15 Rühren unter Rückfluss mehrere Stunden erhitzt wird. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Waschen mit Wasser werden 4 g 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure als gelbliches Öl erhalten.

5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid

- 20 950 mg 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure in 15 ml Dimethylacetamid werden bei -10°C mit 0,322 ml Thionylchlorid versetzt, 30 Minuten bei -10 °C und 1 Stunde bei 0 °C gerührt und mit 750 mg 5-Aminophthalid vereinigt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 2 M Salzsäure und Ethylacetat versetzt, die organische Phase mit Wasser neutral
- 25 gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (3:2) und Umkristallisation aus Diisopropylether werden 486 mg 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid vom Fp. 153 °C erhalten.

30 **6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

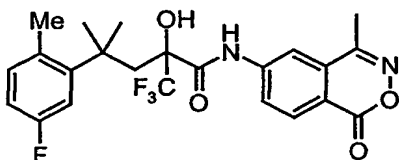
wurde analog zum 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid unter Verwendung von 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-

-39-

methyl-2-oxovaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 186 °C.

5

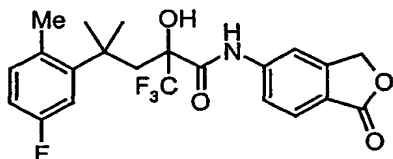
6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- 514 mg 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-
 10 2,3-benzoxazin-1-on in 10ml Dimethylformamid werden bei 0 °C mit 192 mg
 Cäsiumcarbonat und 0,44 ml Trifluormethyl(trimethyl)silan vereinigt. Nach 1
 Stunde bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird erneut auf 0 °C
 abgekühlt und mit 1,3 ml einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in
 Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten bei 0°C wird 2 N Schwefelsäure und
 15 Ethylacetat zugegeben, die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen,
 getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Nach Chromatografie an Kieselgel mit
 Hexan-Ethylacetat (3:2) erhält man 220 mg 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-
 hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,
 Fp. 175-176 °C.

20

5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid



- wird analog Beispiel 1 aus 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-
 25 oxovaleroylamino]phthalid erhalten, Fp. 165-168 °C.

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 1:

-40-

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 1 wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (9:1, vv) getrennt. Man erhält so aus 140 mg Racemat:

5 **(-) 6-[4-(5-Fluor-2-tolyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on** als erste Fraktion: 57 mg, [Fp. 203-204°C, $\alpha_D = -92,7^\circ$ (c= 0,5 in Tetrahydrofuran)] und

10 **(+) 6-[4-(5-Fluor-2-tolyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on** als zweite Fraktion: 56 mg, [Fp. 202-203°C]

Beispiel 3

15 **6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

Vorstufen:

20

2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionitril

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen Verfahren wird 2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionitril synthetisiert, Kp. 100 °C/ 0.04 hPa.

25

2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd, Kp. 120 °C/ 0.04 hPa, erhalten.

30

4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure

-41-

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure als Öl erhalten.

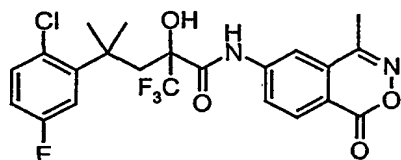
5

6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

wird analog zu 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid aus 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-

10 oxovaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 198-199 °C.

6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



15 wurde analog Beispiel 1 aus 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 201-203 °C.

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 3:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 3 wird durch Chromatographie an

20 chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (19:1, vv) getrennt. Man erhält so aus 190 mg Racemat:

(-) 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als erste

25 Fraktion: 61 mg, [Fp. 247-249°C, $\alpha_D = -74,2^\circ$ (c= 0,5 in Tetrahydrofuran)] und

(+) 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als zweite

Fraktion: 74 mg, [Fp. 247-249°C]

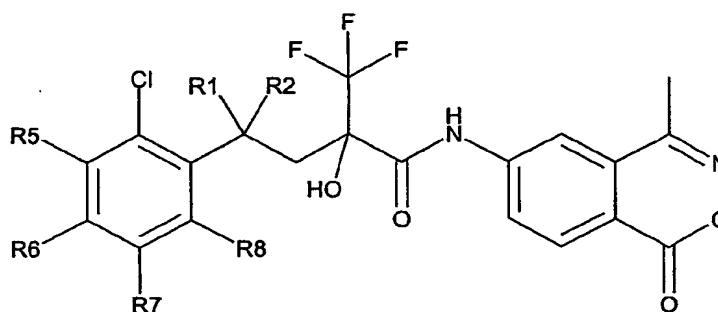
30

-42-

Analog zu Beispiel 3 werden die Verbindungen der Tabellen 1-3 erhalten.

Chlor-Verbindungen:

5



10 **Tabelle 1:**

Verbindung	R5	R6	R7	R8	R1 / R2	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
1	H	H	H	H	CH ₃	169-171	Racemat
2	H	H	H	H	CH ₃	198	-173,3
3	H	H	H	H	CH ₃	199	(+)-Form
4	F	H	H	H	CH ₃	189-192	Racemat
5	F	H	H	H	CH ₃	189-192	-89,1
6	F	H	H	H	CH ₃	220-223	+78,2
7	H	F	H	H	CH ₃	208-209	Racemat
8	H	F	H	H	CH ₃	179	-77,1
9	H	F	H	H	CH ₃	181-182	+74,6
10	H	H	H	F	CH ₃	222-224	Racemat
11	H	H	H	F	CH ₃	232-235	-110,0
12	H	H	H	F	CH ₃	230-233	+106,0
13	Cl	H	H	H	CH ₃	228-230	Racemat
14	Cl	H	H	H	CH ₃	252-254	-32,8
15	Cl	H	H	H	CH ₃	255-256	+29,3
16	H	Cl	H	H	CH ₃	249-253	Racemat
17	H	Cl	H	H	CH ₃	253-255	-126,2

-43-

18	H	Cl	H	H	CH ₃	252-256	(+)-Form
19	H	H	Cl	H	CH ₃	210-211	-96,7
20	H	H	Cl	H	CH ₃	208-209	100,8
21	H	Br	H	H	CH ₃	155-157	Racemat
22	H	Br	H	H	CH ₃	151-152	-16,6
23	H	Br	H	H	CH ₃	150-155	(+)-Form
24	OH	H	H	H	CH ₃	235-241	-75,3
25	OH	H	H	H	CH ₃	236-240	+76,0

Fluor-Verbindungen:

5

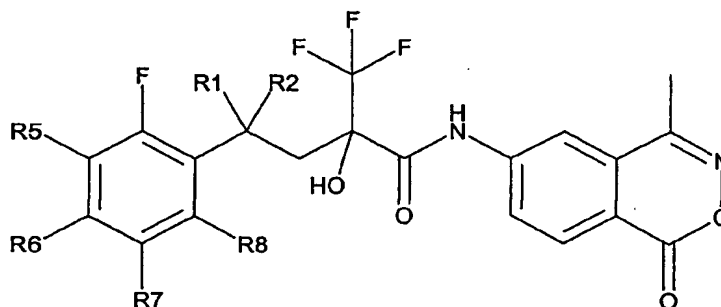
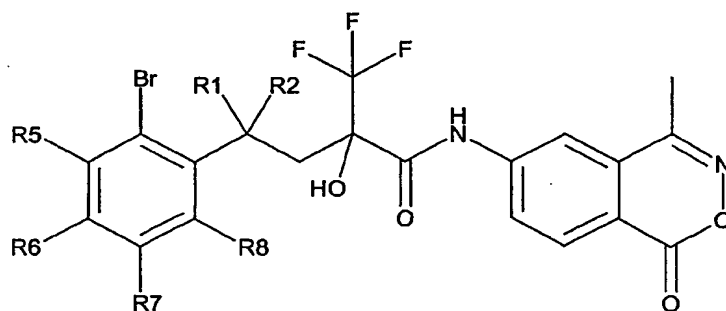


Tabelle 2:

Verbindung	R5	R6	R7	R8	R1 / R2	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
26	H	H	H	H	CH ₃	220	-85,5
27	H	H	H	H	CH ₃	227	(+)-Form
28	F	H	H	H	CH ₃	204	Racemat
29	F	H	H	H	CH ₃	204-205	-90,3
30	F	H	H	H	CH ₃	204-205	+83,0
31	H	F	H	H	CH ₃	175-176	-83,8
32	H	F	H	H	CH ₃	176-177	(+)-Form
33	H	H	F	H	CH ₃	174	-81,5
34	H	H	F	H	CH ₃	174-176	(+)-Form
35	H	H	H	F	CH ₃	205-210	Racemat

-44-

36	H	H	H	F	CH ₃	230-240	-71,3
37	H	H	H	F	CH ₃	240-245	(+)-Form
38	F	H	F	H	CH ₃	209	Racemat
39	Cl	H	H	H	CH ₃	189-192	-64,0
40	Cl	H	H	H	CH ₃	184-187	(+)-Form
41	H	Cl	H	H	CH ₃	239-141	Racemat
42	H	Cl	H	H	CH ₃	210-215	-67,7
43	H	Cl	H	H	CH ₃	198-199	(+)-Form
44	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	197-200	Racemat

Brom-Verbindungen:5 **Tabelle 3:**

Verbindung	R5	R6	R7	R8	R1 / R2	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
45	H	H	H	H	CH ₃	186-191	Racemat
46	H	H	H	H	CH ₃	209-211	-65,0
47	H	H	H	H	CH ₃	205-207	+66,0

Beispiel 4

10

**5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-
amino]phthalid**

Vorstufen

15

2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionitril

-45-

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen Verfahren wird 2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionitril synthetisiert, Kp. 102-103 °C/ 0.029 hPa.

5 **2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd**

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd, Kp. 120 °C/ 0.04 hPa, erhalten.

10 **4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure**

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure als Öl erhalten.

15 **4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure-ethylester**

5,6 g 4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure und 0,197 ml Schwefelsäure in 150 ml Ethanol werden 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, 20 getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Nach Kugelrohrdestillation werden 5,6 g 4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure-ethylester vom Kp. 130 °C/ 0.04 hPa erhalten.

4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-

25 **trifluormethylvaleriansäureethylester**

5,3 g 4-(3-Fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure-ethylester in 60ml Dimethylformamid werden bei 0°C mit 3,25 g Cäsiumcarbonat und 4,63 ml Trifluormethyl(trimethyl)silan vereinigt. Nach 1 Stunde bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird erneut auf 0 °C abgekühlt und mit 20 ml einer 1 M 30 Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten bei 0 °C werden 2 N Schwefelsäure und Ethylacetat dazugegeben, die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Nach Chromatografie an Kieselgel Hexan-Ethylacetat (20:1) und

-46-

Kugelrohrdestillation erhält man 4,45 g 4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester (Kp. 100 °C/ 0.04 hPa).

5 **4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester**

4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester

3,3 g 4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester werden in 20 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei 0 °C mit 0,84 ml
10 100 proz. Salpetersäure versetzt. Nach 3 Stunden bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eis gegossen, das Kristallisat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisierung aus Hexan werden 2,5 g 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester vom Fp. 66-67 °C erhalten.

15 Aus der Mutterlauge fallen nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (8:1) als erste Fraktion weitere 500 mg 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester und als zweite Fraktion 800 mg

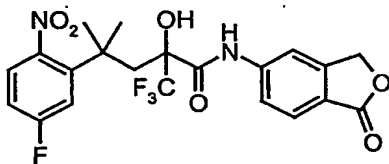
4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester als Öl an.
20

4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure

2,4 g 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester werden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 60 ml 1 M Natronlauge
25 vereinigt. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst, bei 0 °C angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Nach Kristallisation aus Diisopropylether wird 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure vom Fp. 130-131
30 °C erhalten.

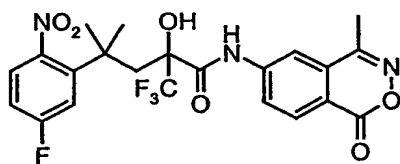
5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid

-47-



- 255 mg 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure in 3 ml Dimethylacetamid werden bei 0 °C mit 0,105 ml Thionylchlorid versetzt, 30 Minuten bei 0 °C und 45 Minuten bei
- 5 Raumtemperatur gerührt und mit 300 mg 5-Aminophthalid vereinigt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 2 M Salzsäure und Ethylacetat versetzt, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (3:2) und Umkristallisation aus Diisopropylether werden 80 mg 5-[4-(5-Fluor-2-
- 10 nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid erhalten, Fp. 200-201 °C.

6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- 15 wird analog zu Beispiel 4 aus 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 208-210 °C.

20

Beispiel 6

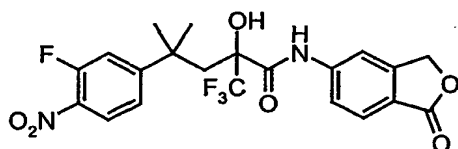
5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid

- 25 **4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure**

-48-

wird wie unter Beispiel 4 für 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure beschrieben aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester als Öl erhalten.

5 **5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]phthalid**

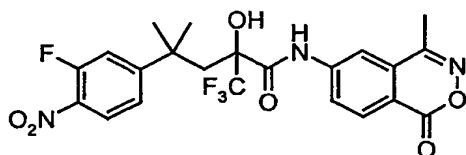


wird analog zu Beispiel 4 aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure und 5-Aminophthalid erhalten, Fp. 188-189 °C.

10

Beispiel 7

6-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- 15 wird analog zu Beispiel 4 aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 236-237 °C.

Beispiel 8**6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

5

Vorstufen:**3-Methyl-2-butensäure-(4-fluorphenyl)amid**

- 10 Eine Lösung von 10.0 g (0.1 mol) 3-Methyl-2-butensäure in 200 mL THF wird mit 9.4 mL (0.1 mol) Chlorameisensäure-ethylester und 14.1 mL (0.1 mol) Triethylamin bei 0 °C versetzt. Nach 10 min bei Raumtemp. werden 10.6 mL (0.11 mol) 4-Fluoranilin dazu gegeben. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Essigester (1 L) extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt. Ausbeute 18.8 g.
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.92 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 5.71 (sept, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.13 (br., 1H), 7.50 (br., 2H).

20 **3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon**

- 9.4 g (48.7 mmol) 3-Methyl-2-butensäure-(4-fluorphenyl)amid werden auf 130-140 °C erhitzt und portionsweise mit 9.6 g (73.5 mmol) Aluminiumtrichlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Temp. noch 30 min bei 80 °C gehalten. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen und behandelt vorsichtig mit 60 mL
- 25 Eiswasser. Nach Zugabe von 150 mL Chloroform wird der Ansatz 15 min gerührt, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert (3 x 150 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 6.0 g.
- 30 ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 2.48 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.88 (td, 1H), 7.02 (dd, 1H), 9.02 (br., 1H).

1-tert-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon

-50-

- Eine Lösung von 6.0 g (30.9 mmol) 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon in 200 mL THF wird mit 8.8 g (40.2 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 4.9 g (40.2 mmol) DMAP versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieslgel mit Hexan-Essigester
- 5 gereinigt: Ausbeute: 9.0 g.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 1.61 (s, 9H), 2.50 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H).

3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl-1-butanol

- 10 Zu einer Lösung von 44 g (0.15 mol) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon in 1 L THF werden 375 mL (0.75 mol) einer wässrigen 2 M Lithiumhydroxid-Lösung gegeben. Nach 24 h bei Raumtemp. wird der Ansatz eingeeengt, mit 10 proz. Citronensäure auf pH 4 gebracht und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl
- 15 gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 34.0 g 3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methylbuttersäure [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.62 (br.s, 15 H), 2.77 (s, 2H), 6.41 (br. 1H), 6.93 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.20 (br. 1H)], die in 1 L THF gelöst und bei 0 °C mit 17 mL (121 mmol)
- 20 Triethylamin und 11.5 mL (121 mmol) Chlorameisensäure-ethylester versetzt wird. Nach 10 min bei 0 °C werden 20.7 g (546 mmol) Natriumborhydrid dazu gegeben und 1 L MeOH langsam dazu getropft. Der Ansatz wird noch 30 min bei 0 °C gerührt, eingeeengt und mit Essigester verdünnt. Man wäscht mit ges. NaCl, trocknet über Na_2SO_4 und reinigt säulenchromatographisch an Kieselgel
- 25 mit Hexan-Essigester. Ausbeute: 6.7 g.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.40 (s, 6H), 1.51 (s, 9H), 2.06 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 6.32 (br. s, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (br., 1H).

2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester

- 30 Eine Lösung von 6.7 g (22.7 mmol) 3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl-1-butanol in 200 mL Pyridin werden bei 0 °C mit 5.6 mL Pivaloylchlorid versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird Wasser dazu gegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt, mit 10

-51-

- proz. Citronensäure, Wasser, ges. NaHCO_3 und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 9.0 g 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester. 6.1 g (16 mmol) davon werden in 100 mL Dichlormethan gelöst und mit 30 mL Trifluoressigsäure versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester verdünnt, mit Wasser, ges. NaHCO_3 und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 4.0 g Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.15 (s, 9H), 1.46 (s, 6H), 2.15 (t, 2H), 3.67 (br. 2H), 3.92 (t, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H).

2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester

- Eine Lösung von 1.9 g (8.5 mmol) Kupfer(II)bromid und 1.4 mL (7.0 mmol) *tert*-Butylnitrit in 10 mL Acetonitril wird auf 65 °C erwärmt und innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 2.0g (7.1 mmol) 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester in 10 mL Acetonitril versetzt. Nach 5 min bei 65 °C läßt man auf Raumtemp. abkühlen, engt ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester: Ausbeute 1.6 g.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.12 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 2.41 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 6.79 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H).

3-(2-Brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutanol

- Bei -20 °C wird eine Lösung von 1.97 g (5.7 mmol) 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester in 20 mL Toluol mit 11.9 mL (14.3 mmol) einer 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Toluol-Lösung versetzt. Nach 30 min bei -20 °C wird der Ansatz auf -70 °C abgekühlt und mit 4 mL Isopropanol und 6 mL Wasser versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wird der Ansatz filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.25 g Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.52 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H).

-52-

2-[1-Benzoyl-3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutyl]furan

Eine Lösung von 1.0 g (3.8 mmol) 3-(2-Brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutanol in 24 mL Dichlormethan wird mit 8.5 mL DMSO, 2.66 mL (19.2 mmol) Triethylamin und 1.23 g (7.7 mmol) Pyridin-Schwefelttrioxid-Komplex behandelt. Nach 1 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 30 mL ges. NH_4Cl versetzt und nach 15 min mit 400 mL Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand (1.1 g) wird in 8 mL THF gelöst und bei -70°C innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 2-Furyllithium in 38 mL THF gegeben, die aus 0.85 mL Furan (11.5 mmol) und 7.7 mL (12.3 mmol) einer 1.6 M nBuLi-Hexan-Lösung nach A. Dondoni et al., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5484 hergestellt wird. Nach 1.5 h bei -70°C wird der Ansatz auf 50 mL ges. NH_4Cl gegossen und mit 400 mL MTBE extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand (1.1 g) wird in 40 mL Pyridin gelöst und zunächst mit 0.9 mL (7.7 mmol) Benzoylchlorid bei 0°C versetzt. Nach 2 h bei 0°C und 2 h bei Raumtemp. werden 30 mg DMAP dazu gegeben und nach weiteren 2 h bei Raumtemp. nochmals 0.9 mL (7.7 mmol) Benzoylchlorid. Nach 18 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 3 mL Wasser versetzt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 400 mL MTBE aufgenommen und die resultierende Lösung mit 10 proz. Citronensäure und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.46 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.52 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.53 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 6.10 (dd, 1H), 6.26 (m, 2H), 6.49 (ddd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.81 (m, 2H).

2-Benzoyl-4-(2-brom-5-fluorphenyl)-4-methylvaleriansäure-methylester

Eine Suspension von 10.9 g (50.8 mmol) Natriumperiodat in 140 mL Wasser-Acetonitril-Tetrachlormethan (4:2:1) wird mit 45 mg (0.34 mmol) Ruthenium(IV)oxid-Hydrat versetzt. Nach 10 min gibt man eine Lösung von 2-[1-Benzoyl-3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutyl]furan in 40 mL Acetonitril dazu, rührt weitere 10 min und gießt den Ansatz auf 400 mL ges. Na_2SO_3 . Mit 10 proz. Citronensäure wird ein pH 5 eingestellt und der Ansatz mit Essigester extrahiert.

Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 8 mL DMF aufgenommen und mit 0.42 mL (6.8 mmol) Methyljodid und 2.21 g (6.8 mmol) Cäsiumcarbonat behandelt. Nach 5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 600 mL MTBE verdünnt, mit 10 proz.

- 5 Schwefelsäure und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.9 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.21 (dd, 1H), 6.58 (ddd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.83 (m, 2H).

4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methylvaleriansäure-methylester

Eine Lösung von 0.9 g (2.13 mmol) 2-Benzoyl-4-(2-brom-5-fluorphenyl)-4-methylvaleriansäure-methylester in 50 mL MeOH wird mit 1.47 g (10.6 mmol)

- 15 Kaliumcarbonat versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Mit 10 proz.

Schwefelsäure wird der Ansatz angesäuert (pH 3) und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak eingengt. Der Rückstand wird in 8 mL DMF aufgenommen und mit 1.92 g (5.9 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.38 mL (5.9 mmol) Methyljodid 3 h bei 20 Raumtemp gerührt. Der Ansatz wird mit 10 proz. Citronesäure versetzt und mit MTBE extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 250 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.57 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.10 (dd, 1H), 2.51 (d, 25 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H).

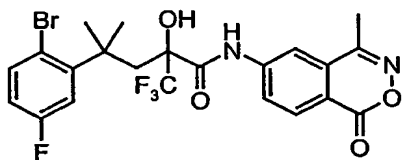
6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

- 30 Zu einer Lösung von 250 mg (0.78 mmol) 4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methylvaleriansäure-methylester in 10 mL Dichlormethan werden 663 mg (1.56 mol) 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin-Periodinan, vgl. D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277)

-54-

- gegeben. Nach 1.5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 150 mL MTBE verdünnt, mit einer Lösung von 1.2 g NaHCO_3 und 4.0 g Na_2SO_3 in 50 mL Wasser, ges. NaHCO_3 und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (250 mg) wird in 16 mL THF-EtOH (1:1) aufgenommen und mit 3.9 mL (3.9 mmol) einer 1 M Natronlauge versetzt. Nach 30 min wird der Ansatz i. Vak. konzentriert, mit 20 mL Wasser verdünnt und mit MTBE gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 10 proz. Schwefelsäure angesäuert (pH 2) und mit 100 mL Essigester und 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (NaSO_4) und i. Vak. eingengt. Zu der Lösung des Rückstands (230 mg) in 5 mL Dimethylacetamid werden bei -6°C 0.06 mL (0.92 mmol) Thionylchlorid getropft. Nach 20 min bei -6°C werden 201 mg (1.14 mmol) 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on dazu gegeben. Der Ansatz wird 15 h bei Raumtemp. gerührt, mit 50 mL 10 proz. Citronensäure angesäuert und mit 150 mL MTBE ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 290 mg Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}]_6\text{-DMSO}$), δ (ppm) = 1.57 (s, 6H), ~2.5 (s, 3H; unter dem DMSO-Signal), 3.89 (s, 2H), 7.03 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (m, 2H), 11.03 (br., 1H);
- MS (CI) m/z = 461, 463 (M^+).

6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- Zu einer Lösung von 290 mg (0.63 mmol) 6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on in 7 mL DMF werden 0.23 mL (1.25 mmol) Trifluormethyl(trimethyl)silan und 256 mg (0.79 mmol) Cäsiumcarbonat bei 0°C gegeben. Nach 24 h wird die gleiche Menge an Silan und Base hinzu gefügt und weitere 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz

-55-

wird mit 150 mL Essigester verdünnt, mit Wasser und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel liefert 230 mg Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.55 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.10 (br. s, 1H), 6.63 (ddd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.52 (br.s, 1H);
MS (CI) m/z = 531, 533 (M⁺).

10 **Beispiel 9**

6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Vorstufen:

15

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)indan

Zu einer Lösung von 1.6 g (10 mmol) 4-Acetylindan (F. Dallacker, J. Van Wersch, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2565) in 40 mL THF werden bei 0 °C 10 mL (14 mmol) einer 1.4 M Methylmagnesiumbromidlösung in Toluol-THF (3:1) getropft.

20 Nach 30 min bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 200 mL Essigester verdünnt, mit 1 M Salzsäure, und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.64 g Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.64 (s, 6H), 1.74 (s, 1H), 2.07 (pent, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.29 (m, 1H).

25

6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure

0.63 g (3.4 mmol) 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)indan werden mit 0.96 g (5.1 mmol) 2-Trimethylsiloxyacrylsäure-ethylester (H. Sugimura, K. Yoshida, *Bull.*

30 *Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3209) in 20 mL Dichlormethan vorgelegt und bei -70 °C mit 0.31 mL (2.6 mmol) Zinn(IV)chlorid behandelt. Nach 20 min bei -70 °C wird der Ansatz in halbkonzentrierte Kaliumcarbonat-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl,

-56-

gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Man erhält 0.89 g eines Öls, das in 30 mL EtOH-THF (2:1) gelöst und mit 12.8 mL (12.8 mmol) 1 M NaOH zur Reaktion gebracht wird. Nach 2 h bei Raumtemp. wird der Ansatz i. Vak. eingengt und der Rückstand in 30 mL Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Ether gewaschen und mit 50 mL 1 M Salzsäure angesäuert. Extraktion mit Essigester, Trocknen (Na_2SO_4) und Einengen liefert 0.64 g Säure.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.52 (s, 6H), 2.07 (pent, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 5.02 (br.), 7.04-7.17 (m, 3H).

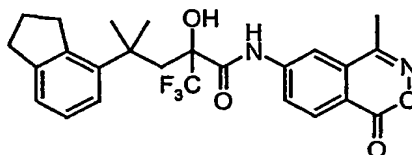
6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

0.63 g (2.6 mmol) 6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure und 0.69 g (3.9 mmol) 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on werden wie in Beispiel 1

beschrieben in 0.31 g Produkt übergeführt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.56 (s, 6H), 2.08 (pent, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.87 (br. s, 1H).

6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



In Anlehnung an die Vorschriften von Beispiel 1 werden 0.31 g (0.77 mmol) 6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on mit 0.56 mL (3.1 mol) Trifluormethyl(trimethyl)silan und 626 mg (1.9 mmol) Cäsiumcarbonat in 9 mL DMF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester werden 90 mg Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.76-2.92 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 3.17 (t, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.88 (br. s, 1H);

-57-

MS (CI) $m/z = 475$ (MH^+).

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 9:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 9 wird durch Chromatographie an
5 chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD[®], Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol
(95:5, vv) getrennt. Man erhält so aus 830 mg Racemat:

(-) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on als erste Fraktion: 310 mg, [MS (CI) $m/z = 475$
10 (MH^+), $\alpha_D = -55,7^\circ$ ($c = 0,5$ in Tetrahydrofuran)] und

(+) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on als zweite Fraktion: 280 mg, [Fp. 196-197°C,
 $\alpha_D = +55,7^\circ$ ($c = 0,5$ in Tetrahydrofuran)]
15

Beispiel 10

6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
20 trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

2-Benzoyl-4-(5-fluor-2-vinylphenyl)-4-methylvaleriansäure-methylester

Eine Lösung von 0.53 g (1.25 mmol) 2-Benzoyl-4-(2-brom-5-fluorphenyl)-4-
methylvaleriansäure-methylester und 77 mg (0.07 mmol)

25 Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 40 mL Toluol werden mit
Vinyl(tributyl)stannan 8 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingeeengt
uns säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt: 320
mg Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.51 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.44 (dd, 1H), 2.66 (dd,
30 1H), 3.70 (s, 3H), 5.14 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.43 (dd, 1H), 6.77 (td, 1H), 6.97
(dd, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.80 (d, 2H).

4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methylvaleriansäure-methylester

-58-

Analog Beispiel 8 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.48 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.98 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.50 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 5.41 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H).

5

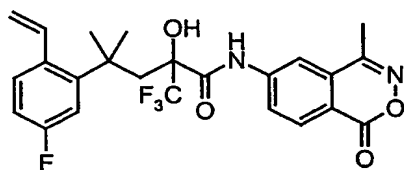
6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog Beispiel 8 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.56 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 5.28 (dd, 1H), 5.34 (dd, 1H), 6.91 (td, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.98 (br., 1H).

10

6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



15

Analog Beispiel 8 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 5.45 (dd, 1H), 5.50 (dd, 1H), 6.85 (td, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.73 (br.s, 1H);

20 MS (ES+) m/z = 479 (MH^+).

Beispi l 11**6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

5

2-Methyl-2-(4-trifluomethylphenyl)propionitril

- Eine Lösung von 6.80 g (41.4 mmol) 4-Fluorbenzotrifluorid in 250 m Toluol wird bei 0 °C mit 124 mL (62 mmol) einer 0.5 M Kaliumhexamethyldisilazid-THF-Lösung und 9.44 g (137 mmol) Isobuttersäurenitril versetzt. Der Ansatz wird 4 h bei 60 °C gerührt, und nach Abkühlung mit Wasser und Essigester verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 10 proz. H₂SO₄ und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester ergibt 7.68 g Produkt.
- ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.76 (s, 6H), 7.62 (d, 2H), 7.68 (d, 2H).

4-Methyl-4-(4-trifluomethylphenyl)-2-pentensäure-ethylester

- Eine Lösung von 7.6 g (36 mmol) 2-Methyl-2-(4-trifluomethylphenyl)propionitril in 250 mL Toluol wird bei -70 °C mit 57 mL (68 mmol) einer 1.2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Toluol-Lösung versetzt. Nach 1 h bei -70 °C wird 10 proz. Weinsäure dazugetropft und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit Ether verdünnt, die organische Phase abgetrennt und mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt: 7.96 g roher 2-Methyl-2-(4-trifluomethylphenyl)propionaldehyd. Davon werden 2.05 g (9.25 mmol) in 6 mL DME gelöst und zu einer Lösung, die aus 3.10 g (13.9 mmol) Phosphonoessigsäure-triethylester und 0.55 g (13.9 mmol) 60 proz. Natriumhydrid in 12 mL DME bereitet wurde, getropft. Nach 1 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit ges. NH₄Cl versetzt und mit Essigester und Wasser verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt: 1.72 g Produkt.

-60-

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.30 (t, 3H), 1.49 (s, 6H), 4.21 (q, 2H), 5.82 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.59 (d, 2H).

2-Hydroxy-4-methyl-4-(4-trifluormethylphenyl)valeriansäure-ethylester

- 5 1.72 g (6.0 mmol) 4-Methyl-4-(4-trifluomethylphenyl)-2-pentensäure-ethylester werden in Essigester in Gegenwart von 0.17 g 10 proz. Palladium/Aktivkohle-Katalysator 15 h in einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Ansatz wird über Celite filtriert und i. Vak. eingengt: 1.72 g 4-Methyl-4-(4-trifluomethylphenyl)valeriansäure-ethylester. Davon werden 0.57 g (2.0 mmol) in
- 10 7 mL THF gelöst und bei -78 °C mit 5.6 mL (2.8 mmol) Kaliumhexamethyldisilazid-Toluol-Lösung behandelt. Nach 25 min wird 0.73 g (2.8 mmol) 3-Phenyl-2-phenylsulfonyloxaziridin (F.A. Davis, S. Chattopadhyay, J.C. Towson, S. Lal, T. Reddy *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2087) in 7 mL THF dazugetropft und 30 min bei -78 °C gerührt. Der Ansatz wird mit ges. NH₄Cl
- 15 versetzt und innerhalb von 1 h auf Raumtemp. erwärmt. THF wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen, der Feststoff abfiltriert, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-
- 20 Essigester ergeben 0.14 g Produkt.
- ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.26 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.90 (dd, 1H), 2.10 (br., 1H), 2.24 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.15 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

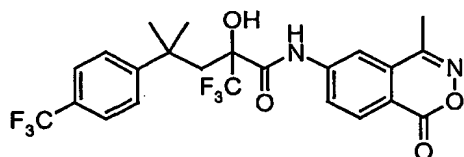
-61-

6-[4-Methyl-2-oxo-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog Beispiel 8 hergestellt.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.53 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.98 (br., 1H);
MS (CI) m/z = 433 (MH^+).

10 **6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

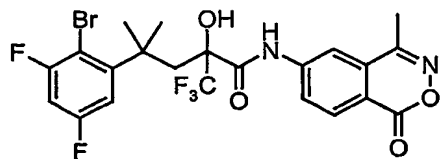


Analog Beispiel 8 hergestellt.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.53 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.95 (d, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.62 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.33 (d, 1H),
15 8.73 (br.s, 1H);
MS (ES+) m/z = 503 (MH^+).

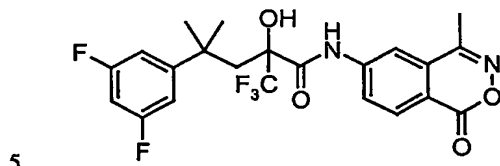
Beispiel 12

20 **6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**



Analog Beispiel 8 hergestellt.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.56 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.00 (d, 1H),
25 3.22 (d, 1H), 3.31 (br. s, 1H), 6.58 (td, 1H), 6.97 (dt, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (br.s, 1H).

Beispiel 13**6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

Beispiel 13 fällt bei der Synthese von Beispiel 12 als Nebenprodukt an.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.44 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (br. s, 1H), 2.89 (d, 1H), 6.53 (tt, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.70 (br.s, 1H).

10

Beispiel 14**6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

15

2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-acetonitril

1.95g (30 mmol) Kaliumcyanid werden zu einer Lösung von 5.14 g (20 mmol) 5-Fluor-2-trifluormethylbenzylbromid in 45 ml Ethanol / 8 ml Wasser gegeben und 64 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigester

20 verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt und umkristallisiert. Ausbeute: 3.6g (89%).

Fp. 41-42°C.

25

-63-

2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-methyl-propionitril

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen Verfahren wird 2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-methyl-propionitril als farbloses Öl erhalten, Kp. 90°C/0.04 hPa.

5

2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-methyl-propionaldehyd

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-methyl-propionaldehyd als farbloses Öl erhalten, Kp. 80°C/0.05 hPa.

10

4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-4-methyl-oxovaleriansäure

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-4-methyl-oxovaleriansäure als zähes Öl erhalten.

15

6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on synthetisiert.

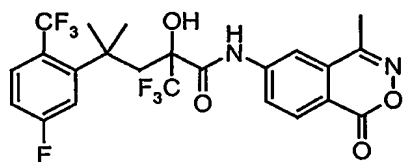
20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$), $\delta(\text{ppm}) = 1.47$ (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 6.92 (dt, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.34 (bs, 1H).

25

-64-

6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen

- 5 Verfahren wird 6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on synthetisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm}) = 1.42$ (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.56 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.28 (bs, 1H), 6.85 (dt, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.56-7.66 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.51 (bs, 1H);

- 10 MS (EI) $m/z = 520$ (M^+).

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 14:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 14 wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD[®], Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol
15 (19:1, vv) getrennt. Man erhält so aus 100 mg Racemat:

(-)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als erste
Fraktion: 40 mg, [Fp. 162-165°C, $\alpha_D = -45,5^\circ$ ($c = 0,5$ in Tetrahydrofuran)] und

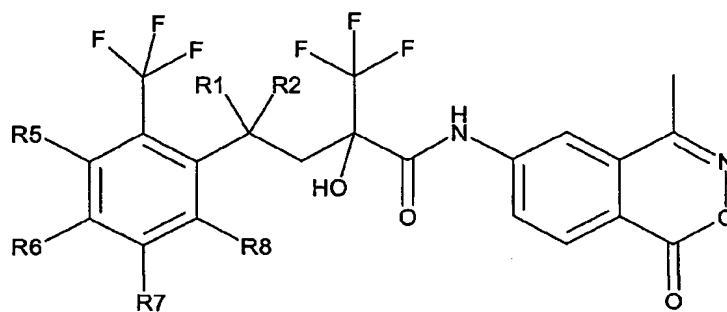
20

(+)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als zweite
Fraktion: 38 mg, [Fp. 160-165°C]

25

Analog zu Beispiel 14 werden die Verbindungen der Tabelle 4 erhalten.

-65-

Trifluormethyl-Verbindungen:

5

Tabelle 4:

Verbindung	R5	R6	R7	R8	R1 / R2	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
1	H	H	H	H	CH ₃	154-156	Racemat
2	H	H	H	H	CH ₃	164-170	-72,8
3	H	H	H	H	CH ₃	188-190	+69,0
4	H	F	H	H	CH ₃	170-172	Racemat
5	H	F	H	H	CH ₃	173-175	-67,5
6	H	F	H	H	CH ₃	174-177	(+)-Form
7	H	H	F	H	CH ₃	170	Racemat
8	H	H	F	H	CH ₃	162-166	-45,5
9	H	H	F	H	CH ₃	160-165	(+)-Form
10	H	H	Cl	H	CH ₃	172	Racemat
11	H	H	Cl	H	CH ₃	178-181	-143,1
12	H	H	Cl	H	CH ₃	180-182	(+)-Form

10

B ispiel 15**6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

5

2-Methyl-2-(1-naphthyl)-propionitril

Eine Lösung von 16.7 g (100 mmol) 1-Naphthylacetonitril in 200 mL DMF und 15 mL (240 mmol) Methyljodid wird bei 0 °C mit 10.4 g (260 mmol) Natriumhydrid (Zugabe innerhalb von 2.5 Stunden) versetzt. Der Ansatz wird 3 h bei 0 °C und 10 18 Stunden bei 25°C gerührt. Es wird mit Eis und Essigester versetzt. Die organische Phase wird mit 10 proz. H₂SO₄ angesäuert, dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Eine Grobreinigung erfolgt durch Kugelrohrdestillation (Siedebereich 60-130°C) im Ölpumpenvakuum; Ausbeute: 18.8 g.

15 ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 2.00 (s, 6H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.64 (ddd, 1H), 7.87 (d br., 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H).

4-Methyl-4-(1-naphthyl)-2-pentensäure-ethylester

In Analogie zur Darstellung von 4-Methyl-4-(4-trifluomethylphenyl)-2-pentensäure-ethylester aus Beispiel 11 erhält man aus 8.81 g (45.1 mmol) 2-20 Methyl-2-(1-naphthyl)-propionitril 7.62 g des Produkts.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.25 (t, 3H), 1.70 (s, 6H), 4.16 (q, 2H), 5.73 (d, 1H), 7.38-7.50 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 8.00-8.08 (m, 1H).

25

2-Hydroxy-4-methyl-4-(1-naphthyl)-valeriansäure-ethylester

In Analogie zur Darstellung von 2-Hydroxy-4-methyl-4-(4-trifluomethylphenyl)-valeriansäure-ethylester aus Beispiel 11 erhält man aus 7.62 g (28.4 mmol) 4-30 Methyl-4-(1-naphthyl)-2-pentensäure-ethylester 3.52 g des Produkts.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.14 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.27 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 3.95-4.08 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H).

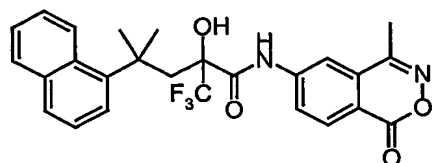
6-[4-Methyl-2-oxo-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog Beispiel 11 hergestellt. Man erhält 861 mg des Produkts.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.59 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.75 (d br., 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (d br., 1H).

6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10



Analog Beispiel 8 hergestellt. Man erhält 77.1 mg des Produkts.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.57 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 3.10 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.97 (d br., 1H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

Beispiel 16

- 20 **6-[3-{1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

Vorstufen:

- 25 **1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropan-carbonitril**

Eine Lösung von 13,1g 2-Chlorphenylacetonitril und 20,3g 1,2-Dibrompropan in 142ml DMF wird mit 9g Natriumhydrid [55-65% in Öl] bei Raumtemperatur versetzt. Es wird mehrere Stunden gerührt und vorsichtig auf Wasser gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Filtration durch Kieselgel erhält man das gewünschte Produkt: 13,1g

30

-68-

MS (ei): $M^{(+)} = 177$ **1-(2-Chlorphenyl)-1-cyclopropancarbaldehyd**

- 5 13,1g 1-(2-Chlorphenyl)-1-cyclopropancarbaldehyd in 116ml Toluol werden bei -70°C tropfenweise mit 64,5ml Diisobutylaluminiumhydrid versetzt. Nach 4 Stunden bei -70°C werden 343 ml Ethylacetat zugesetzt. Über Nacht läßt auf Raumtemperatur kommen. Wasser und Ethylacetat wird zugesetzt, über Kieselgur filtriert, Ethylacetatlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet
- 10 (Na₂SO₄) und eingeengt. Nach Flashchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (8:2) erhält man das Prpdukt: 9,7g
- MS (ei): $M^{(+)} = 180$

2-Ethoxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-acrylsäureethylester

- 15 14,3g Phosphonat in 40ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C mit 29ml Lithiumdiisoproylamid versetzt. 20 Minuten bei 0°C nachgerührt. 9,7g 1-(2-Chlorphenyl)-1-cyclopropancarbaldehyd in 40ml Tetrahydrofuran wird zugetropft. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasser versetzt, mit
- 20 Ethylacetat extrahiert, Ethylacetatlösung mit Wasser gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach einengen erhält man das Produkt: 15,5g
- MS (ei): $M^{(+)} = 294$

2-Ethoxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-acrylsäure

- 25 15,4g 2-Ethoxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-acrylsäureethylester in 350ml 1M Natronlauge (Ethanol-Wasser 2:1) für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Lösemittel abdestilliert, Rückstand zwischen Wasser und Diethylether verteilt, Wasserlösung mit 2N Salzsäure angesäuert, mit
- 30 Diethylether extrahiert. Nach waschen der organische Phase mit Wasser, trocknen (Na₂SO₄) und einengen erhält man das Produkt: 11,2g
- MS (ei): $M^{(+)} = 266$

-69-

3-[1-(2-Chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure

11,2g 2-Ethoxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-acrylsäure werden in 230ml 1M Schwefelsäure und 42ml konzentrierter Essigsäure für 24 Stunden bei 110°C gerührt. Wasser zugesetzt, mit Ethylacetat extrahiert, Ethylacetatlösung mit Wasser gewaschen. Nach trocknen (Na₂SO₄) und einengen erhält man das Produkt: 10,7g

MS (ei): M⁽⁺⁾ = 238

¹H-NMR (CDCl₃), a(ppm)= 0,98 (m,4H), 3,28 (s,2H), 7,13-7,22 (m,2H), 7,29-7,35 (m,1H), 7,43-7,49 (m,1H)

10

6-{3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10,7g 3-[1-(2-Chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure in 175ml Dimethylacetamid werden bei -5°C mit 4,1ml Thionylchlorid versetzt und 20 Minuten gerührt. Dann werden 5,0g MBO fest zugegeben. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur werden Wasser und Ethylacetat zugesetzt, Ethylacetatlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (0%-30%) erhält man das Produkt: 9,6g

20 MS (ei): M⁽⁺⁾ = 397

6-{3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25 9,5g 6-{3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on in 140ml Dimethylformamid werden bei 0°C mit 16,9ml Trifluormethyl-trimethylsilan und 9,65g Cäsiumcarbonat versetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird eine Spatelspitze Tetrabutylammoniumfluoridhydrat zugesetzt und 30 Minuten nachgerührt. Mit Wasser und Ethylacetat versetzt, Ethylacetatlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (0%-30%) erhält man das Produkt: 2,98g
Fp 195-196°C

30

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 16:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 16 wird durch Chromatographie an
chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol
5 (19:1, vv) getrennt. Man erhält so aus 2,68 g Racemat:

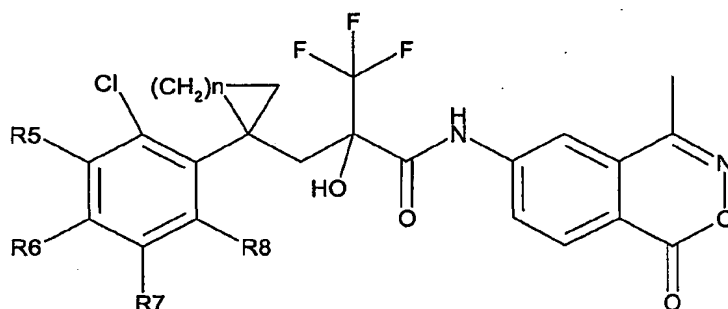
**(-)-6-[3-{1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-
trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on** als erste
Fraktion: 1,3 g, [Fp. 233-235°C, $\alpha_D = -81,4^\circ$ (c= 0,5 in Chloroform)] und

10

**(+)-6-[3-{1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-
trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on** als zweite
Fraktion: 1,25 g, [Fp. 238-240°C]

15 Analog zu Beispiel 16 werden die Verbindungen der Tabellen 5-8 erhalten.

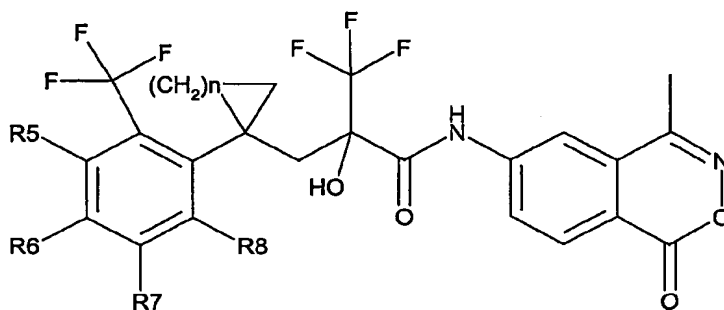
-71-

Chlor-Verbindungen:**Tabelle 5:**

5

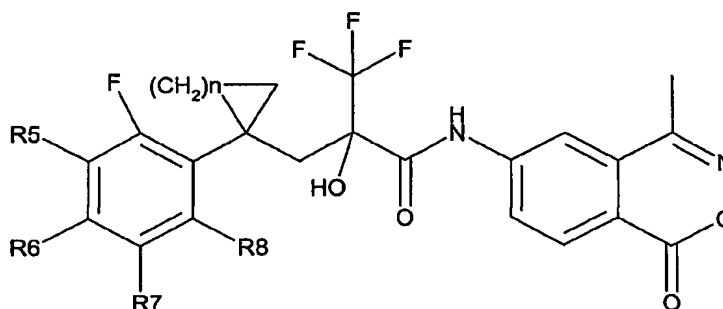
Verbindung	R5	R6	R7	R8	n =	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
1	H	H	H	H	2	231-233	-47,1
2	H	H	H	H	2	230-232	(+)-Form
3	H	H	H	H	3	195-197	-70,5
4	H	H	H	H	3	202-203	(+)-Form
5	H	F	H	H	1	228-230	Racemat
6	H	F	H	H	1	218-219	-88,6
7	H	F	H	H	1	217-219	(+)-Form
8	H	F	H	H	2	212-214	Racemat
9	H	F	H	H	2	236-238	+74,2
10	H	F	H	H	2	235-237	-75,0
11	H	H	F	H	1	196	Racemat
12	H	H	F	H	1	239-240	-95,4
13	H	H	F	H	1	239-240	(+)-Form
14	H	H	F	H	2	222-223	Racemat
15	H	H	F	H	2	247-249	77,6
16	H	H	F	H	2	247-249	+79,6
17	H	Cl	H	H	1	235-239	-81,6
18	H	Cl	H	H	1	199-201	(+)-Form
19	H	Cl	H	H	2	232	-46,7
20	H	Cl	H	H	2	232-234	(+)-Form

-72-

Trifluormethyl-Verbindungen:5 **Tabelle 6:**

Verbindung	R5	R6	R7	R8	n =	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
21	H	H	H	H	1	205	Racemat
22	H	H	H	H	1	222-223	-96,5
23	H	H	H	H	1	219-221	(+)-Form
24	H	H	H	H	2	218-222	Racemat
25	H	H	H	H	2	220-221	-16,4
26	H	H	H	H	2	220-222	(+)-Form
27	H	H	H	H	4	150-153	Racemat
28	H	H	F	H	1	242-245	Racemat
29	H	H	F	H	1	235-246	-40,1
30	H	H	F	H	1	244-246	(+)-Form
31	H	H	F	H	2	241-244	Racemat
32	H	H	F	H	2	242-244	-82,7
33	H	H	F	H	2	242-244	(+)-Form

-73-

Fluor-Verbindungen:**Tabelle 7:**

5

Verbindung	R5	R6	R7	R8	n =	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
34	H	H	H	H	1	215-216	Racemat
35	H	H	H	H	1	260-262	-113,3
36	H	H	H	H	1	260-263	(+)-Form
37	H	H	H	H	2	190-191	Racemat
38	H	H	H	H	2	198-201	-103,4
39	H	H	H	H	2	207-209	+103
40	H	H	H	H	3	168-171	-117,6
41	H	H	H	H	3	167-170	+112,3
42	H	H	H	H	4	90-93	Racemat
43	H	H	H	H	4	178-184	-105
44	H	H	H	H	4	185-187	+102,6
45	F	H	H	H	1	230-232	Racemat
46	F	H	H	H	1	238-250	-106,3
47	F	H	H	H	1	254-256	(+)-Form
48	F	H	H	H	2	182-185	Racemat
49	H	H	F	H	1	198-199	Racemat
50	H	H	F	H	1	240	-130,2
51	H	H	F	H	1	241	(+)-Form
52	F	H	F	H	1	215	Racemat
53	F	H	F	H	2	205	Racemat

Brom-Verbindungen:

-74-

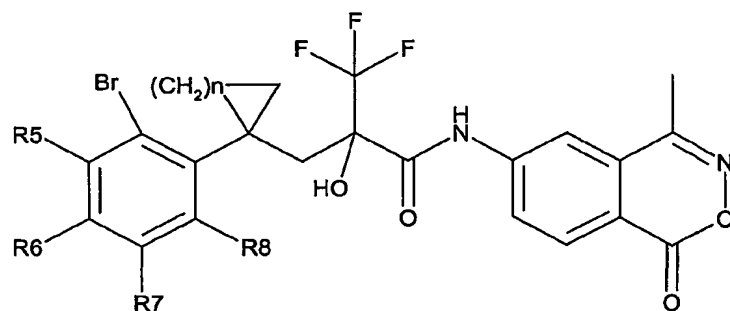


Tabelle 8:

Verbindung	R5	R6	R7	R8	n =	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
54	H	H	H	H	1	196-200	Racemat
55	H	H	H	H	1	239-241	-56,6
56	H	H	H	H	1	240-241	+56,0

5

Beispiel 17

- 10 **6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

Vorstufen:

- 15 **2-Methyl-2-(3-methyl-2-nitrophenyl)-propionitril**
 Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen Verfahren wird 2-Methyl-2-(3-methyl-2-nitrophenyl)-propionitril synthetisiert, Kp. 140 °C/ 0.05 hPa.

-75-

2-Methyl-2-(3-methyl-2-nitrophenyl)-propionaldehyd

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-Methyl-2-(3-methyl-2-nitrophenyl)-propionaldehyd

5 , Kp. 140 °C/ 0.05 hPa, erhalten.

4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleriansäure

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleriansäure als Öl erhalten.

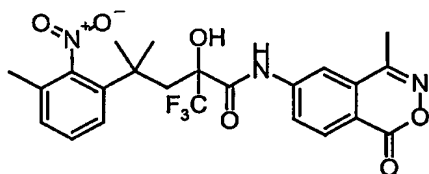
10

6-[4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 wird analog zu 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid aus 4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 184-187 °C.

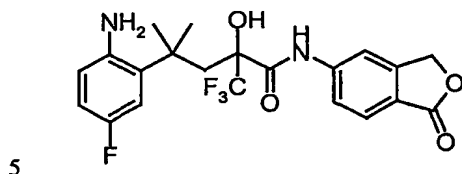
6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

20

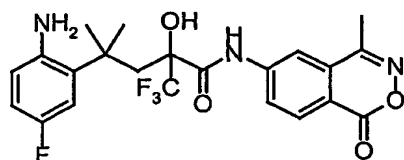


wurde analog Beispiel 1 aus 6-[4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten.
erhalten, Fp. 201-203 °C.

25

Beispiel 18**5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid**

65,8mg (5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid in 15ml Methanol werden bei Normaldruck in 3 Stunden in Gegenwart von 20mg Palladium/Kohle (10%) mit Wasserstoff reduziert, über Kieselgur abgesaugt und eingeeengt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether werden 51mg 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid vom Fp. 174° C erhalten.

Beispiel 19**6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

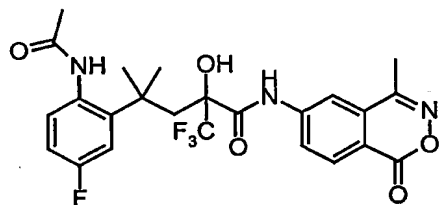
42mg 6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on werden in 1ml Essigsäure und 1ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 22,5mg Eisenpulver versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird über Kieselgur abgesaugt, eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbon-Lösung gewaschen. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1,5+1) und Umkristallisation aus

-77-

Diisopropylether werden 10mg 6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 208°C.

Beispiel 20:

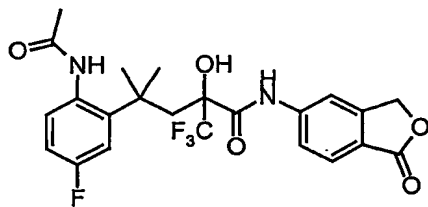
6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



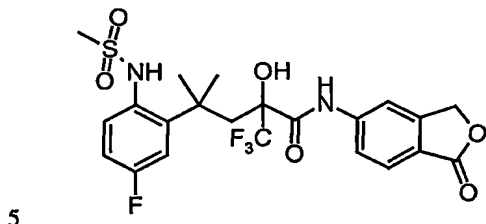
9,4mg 6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on und 0,04ml Essigsäureanhydrid in 0,5ml Tetrahydrofuran werden 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, mit Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Ethylacetatlösung wird getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel werden 8mg 6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. MS (ei): $M^{(+)} = 510$

Beispiel 21

5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid



wird analog Beispiel 20 aus 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid erhalten, Fp. 125°C.

Beispiel 22**5-[4-(5-Fluor-2-mesyaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

17,7mg 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid, 0,4ml Pyridin und 0,078ml Mesylchlorid werden 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Ethylacetat versetzt, dreimal mit 1n Salzsäure gewaschen. Die Ethylacetatlösung wird getrocknet und
 10 eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan (1:1) werden 11mg 5-[4-(5-Fluor-2-mesyaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid erhalten, Fp. 218°C.

Beispiel 23

15

6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

wird analog zu Beispiel 3 aus 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, MS (esi): $M^{(+)}+1 = 543$ (^{79}Br) und 545 (^{81}Br)

20

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 23:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 23 wird durch Chromatographie an
 25 chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (93:7, vv) getrennt. Man erhält so aus 200 mg Racemat:

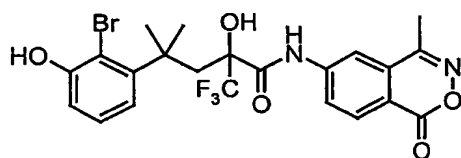
-79-

(-)-6-[4-(2-Br m-3-m thoxyphenyl)- 2-hydr xy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-b nzoxazin-1-on als erste Fraktion: 86 mg, [Fp. 233-235°C, $\alpha_D = -81,4^\circ$ (c= 0,5 in Chloroform)] und

- 5 (+)-6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on als zweite Fraktion: 82 mg,

Beispiel 24

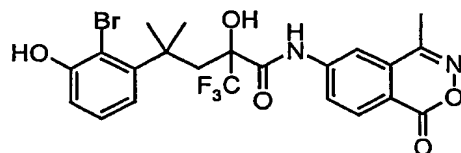
- 10 (+)-6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- 78 mg (+)-6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on werden in 1,4 ml Dichlormethan
 15 bei 0°C mit 0,71 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei 0°C wird das Gemisch auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Nach Verreiben des Rückstands mit Hexan erhält man die Titelverbindung in kristalliner Form, Fp. 226-231°C. , $\alpha_D = +91,1^\circ$ (c= 0,5 in
 20 Chloroform)

Beispiel 25

- 25 (-)-6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on



-80-

Beispiel 25 wird analog zu Beispiel 24 ausgehend vom entsprechenden (-)-6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on hergestellt. Fp. 227-231°C. , $\alpha_D = -94,3^\circ$ (c= 0,5 in Chloroform)

5

Beispiel 26:

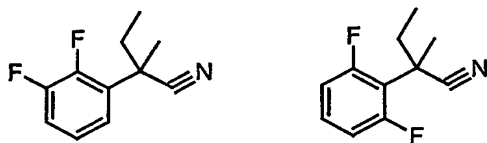
6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10

Vorstufen:

2-Methyl-2-(2,3-difluorphenyl)butyronitril und 2-Methyl-2-(2,6-difluorphenyl)butyronitril

15



Eine Lösung von 5.0 g (37.85 mmol) 1,2,3-Trifluorbenzol, 3,30 g (39.74 mmol) 2-methylbutyronitril und 75.7 mL (0.5 M in toluol) Kalium-*bis*-trimethylsilylamid in 182 mL Toluol wird 3 Stunden bei 60 °C erhitzt. Es wird mit Eiswasser und Ether versetzt. Die organische Phase wird mit 10 proz. H₂SO₄ angesäuert, und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt.

20 Nach Chromatographie an Kielselgel mit 0-4 % Ether-Hexan werden 3.8 g 2-Methyl-2-(2,3-difluorphenyl)butyronitril und 1.6 g 2-Methyl-2-(2,6-difluorphenyl)butyronitril erhalten.

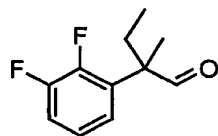
25 2-Methyl-2-(2,3-difluorphenyl)butyronitril:

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0.88 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.95-2.1 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 7.05-7.2 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H).

2-Methyl-2-(2,6-difluorphenyl)butyronitril:

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.06 (t, 3H), 1.89 (t, 3H), 1.95-2.1 (m, H), 2.15-2.3 (m, H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H).

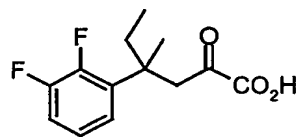
30

2-(2,3-Difluorphenyl)-2-methylbutyrald hyd

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd

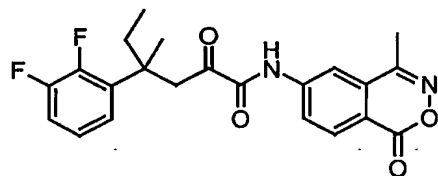
- 5 beschriebenen Verfahren wird 2-(2,3-Difluorphenyl)-2-methylbutyronitril als farbloses Öl erhalten,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.79 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.85-2.0 (m, 1H), 2.0-2.15 (m, 1H), 7.0-7.3 (m, 3H), 9.68 (d, 1H).

10 4-(2,3-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocapronsäure

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(2,3-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocapronsäure erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.71 (t, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.7 (m, H), 2.0

- 15 (m, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 6.9-7.1 (m, 3H).

6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

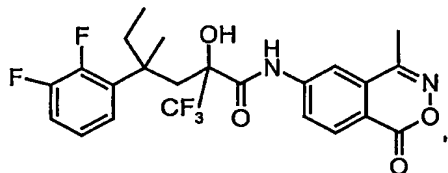
- 20 Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.73 (t, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.05

-82-

(m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.37 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.0 (bs, 1H).

6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-

4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen

Verfahren wird 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. Das

Diastereomerengemisch wird durch Chromatographie an Kieselgel mit 20-100 % Ethylacetat/Hexan getrennt:

Diastereomer 1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.66 (t, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 6.9-7.2 (m, 3H), 7.67 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.37 (d, 1h), 8.8 (s, 1H)

Diastereomer 2 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.62 (t, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.6 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.23 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.07 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.27 (d, 1h), 8.3 (s, 1H)

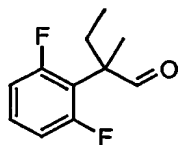
Beispiel 27:

6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Vorstufen:

2-(2,6-Difluorphenyl)-2-methylbutyraldehyd

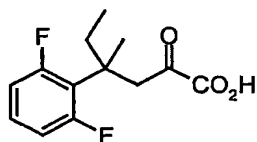
-83-



Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-(2,6-Difluorphenyl)-2-methylbutyronitril als farblores Öl erhalten,

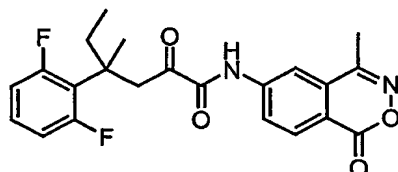
¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0.83 (t, 3H), 1.49 (t, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 9.69 (t, 1H).

4-(2,6-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocapronsäure



Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(2,6-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocapronsäure erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0.76 (t, 3H), 1.62 (t, 3H), 1.7 (m, H), 1.9 (m, 1H), 3.0 (dt, 1H), 4.0 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.13 (m, 1H).

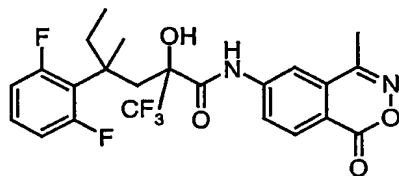
6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0.81 (t, 3H), 1.64 (t, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 3.12 (dt, 1H), 4.09 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.1 (bs, 1H).

6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-84-



Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als diastereomeren

- 5 Gemisch erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.7 (m, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.5, 1.7, (2t, 3H), 2.0-3.2 (m, 6H), 6.4-7.3 (m, 3H), 7.4-8.4 (m, 3H), 8.5, 8.9 (2bs, 1H).

Beispiel 28:

10

6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Vorstufen:

15

4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-carbonitril

6,76 g (2-Chlor-5-fluorphenyl)-acetonitril und 5,7 ml 2,2'-Dichlordiethylether werden in 100ml Dimethylformamid gelöst und in 2,5 Stunden unter Eiskühlung mit 3,7 g Natriumhydrid (60%) versetzt. Nach 3 Stunden bei 0 °C und 16

20 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Eiswasser und Ethylacetat versetzt, mit 1 M Salzsäure angesäuert und die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 6,2 g 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-pyranylcarbonitril, Fp 91-93°C

25

4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-carbaldehyd

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-carbaldehyd als farbloses Öl erhalten, Kp. 145°C/0.04 hPa.

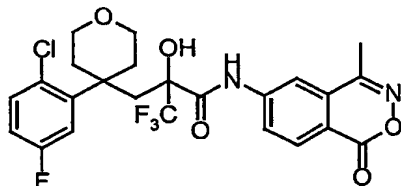
-85-

3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-oxopropionsäure

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp 158°C

6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on synthetisiert. Fp. 206-208°C

6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on synthetisiert. Fp. 224-226°C

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 28:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 28 wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (9:1, vv) getrennt. Man erhält so aus 300 mg Racemat:

-86-

(-)-6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als erste Fraktion 129 mg, Fp. 181-183°C, $[\alpha]_D^{20} = -83,2^\circ$ (c= 0,5 in Tetrahydrofuran)] und

- 5 **(+)-6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on** als zweite Fraktion 129 mg, Fp. 181-183°C,

Beispiel 1 29:

Im Glucocorticoidrezeptor - (GR) - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen von Sf9 Zellen, die mit rekombinanten Baculoviren, die für den GR kodieren, infiziert worden waren, und von 10 nM [³H]-Dexamethason als Bezugssubstanz (vgl. Lefebvre et al. J. Steroid. Biochem., 33, 557-563, 1989) zeigen die Verbindungen der Formel 1 eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR (siehe Tabelle 9).

10 **Tabelle 9: GR-Bindungstest**

Verbindung	IC ₅₀ [mol/l]
Beispiel 38	$< 3.0 \times 10^{-10}$
Beispiel 16, Verbindung 26	1.6×10^{-8}
Beispiel 16, Verbindung 33	1.1×10^{-9}
Beispiel 3, Verbindung 9	$< 3.0 \times 10^{-10}$
Beispiel 16, Verbindung 16	6.2×10^{-10}
Beispiel 16, Verbindung 13	$< 3.0 \times 10^{-10}$
Dexamethason	2.8×10^{-8}
Prednisolon	4.0×10^{-8}

Beispi I 30:

Die Potenz der Entzündungshemmung wird durch die Inhibierung der Sekretion des Cytokins IL-8 in einem Zelltest bestimmt. Die erfindungsgemäßen

5 Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelllinie THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand

mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt. Hierbei zeigen die Verbindungen der Formel 1 eine hohe bis sehr hohe Potenz und Wirksamkeit in

10 der Inhibition (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: IL-8-Werte

Verbindungen	Hemmung der IL-8-Sekretion IC50 [mol/l]	Hemmung der IL-8-Sekretion Efficacy [%]
Beispiel 38	8.6×10^{-9}	56
Beispiel 16, Verbindung 26	4.3×10^{-9}	77
Beispiel 16, Verbindung 33	3.0×10^{-8}	45
Beispiel 3, Verbindung 9	6.5×10^{-8}	51
Beispiel 16, Verbindung 16	1.0×10^{-8}	80
Beispiel 16, Verbindung 13	9.6×10^{-9}	58
Prednisolon	2.4×10^{-8}	95

Beispiel 31:

Die anti - inflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden im Tierexperiment in der Crotonöl - induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die Ohren appliziert. Die Testsubstanzen wurden zwei Stunden vor dem Crotonöl systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem gemessen. Hierbei zeigen die Verbindungen der Formel 1 eine dem Standard (Prednisolon) vergleichbare und zum Teil auch stärkere Hemmung der von Crotonöl induzierten Entzündung (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Hemmung der Ödembildung

Verbindungen	Ödemhemmung [%] mit 3 mg/kg	Ödemhemmung [%] mit 30 mg/kg
Beispiel 38	58	101
Beispiel 16, Verbindung 26	11	81
Beispiel 16, Verbindung 33	77	86
Beispiel 3, Verbindung 9	50	92
Beispiel 16, Verbindung 16	54	78
Beispiel 16, Verbindung 13	47	106
Prednisolon	35	84

Beispi I 32:

Als Parameter für die Nebenwirkungen des von Steroiden induzierten katabolen Stoffwechsels wurde die Aktivität des Enzyms Tyrosinaminotransferase (TAT) photometrisch aus Leberhomogenaten bestimmt. Die Aktivität stellt ein gutes Maß für die unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I induzieren in diesem Test in Dosen, in denen sie anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringerem Maße die Tyrosinaminotransferase im Vergleich zu Steroiden (Tabelle 12).

15

Tabelle 12: Induktion der Tyrosinaminotransferase-Aktivität

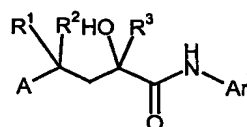
Verbindungen	Induktionsfaktor* für TAT mit 3 mg/kg	Induktionsfaktor für TAT mit 30 mg/kg
Beispiel 38	1.2	6.0
Beispiel 16, Verbindung 26	1.4	3.7
Beispiel 16, Verbindung 16	1.3	2.0
Prednisolon	2.6	8.0

* Der Induktionsfaktor steht für die entsprechend n-fache Steigerung der Tyrosinaminotransferase-Enzymaktivität in behandelten Tieren gegenüber unbehandelten Tieren.

20

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



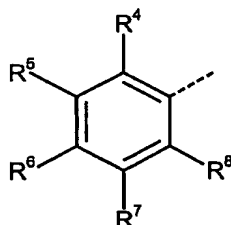
(I)

worin

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₅-Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern stehen,

R³ für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅ Alkylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₅ Alkylgruppe steht,

A für die Gruppe



steht (die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle),

worin

R⁴ bis R⁸ gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine COOR⁹-Gruppe

wobei R⁹ für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht,

eine CONR¹⁰-Gruppe,

wobei R¹⁰ für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe steht,

eine NHR¹¹-Gruppe

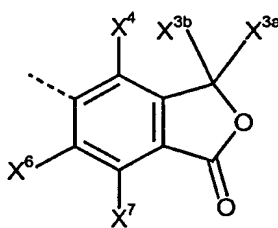
-92-

wobei R^{11} für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte teilweise oder vollständig fluoriierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_5 -Acylgruppe, eine $-SO_2$ -(C_1 - C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Halogen oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe substituierte $-SO_2$ -Phenylgruppe stehen kann,

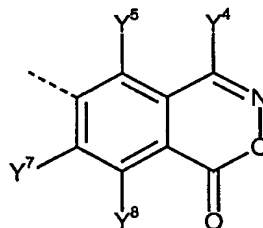
eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C_2 - C_5 -Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C_2 - C_5 -Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_5 -Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten, oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 1 oder 2, steht,



1



2

20

worin

die Reste X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (in der Teilformel 1) und Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (in der Teilformel 2)

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeuten,

25

-93-

die Reste X^4 , X^6 , X^7 (in der Teilformel 1) oder Y^5 , Y^7 , Y^8 (in der Teilformel 2) außerdem gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_5 -Alkoxygruppe oder eine C_1 - C_5 -Alkanoyloxygruppe bedeuten, und

- 5 sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1

- 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-
10 4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-
phthalid
6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
15 5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-
phthalid
6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-
20 phthalid
6-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
25 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-
2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-
2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
30 methyl-2,3-benzoxazin-1-on 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-94-

- (+) 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (-) 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 6-[4-(2-Cyano-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Ethenyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(2-Ethyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(5-Fluor-2-phenylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[4-{5-Fluor-2-(furan-2'-yl)phenyl}-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

- 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+) 6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-) 6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-) 6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-96-

- (-)-6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[4-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 6-[4-(2,5-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2,5-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,5-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[4-(4-Brom-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(4-Brom-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (+)-6-[4-(4-Brom-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+)-6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (-)-6-[4-(2-Chlor-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-97-

- (+)-6-[4-(2-Chlor-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-)-6-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
- 10 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylhexanoylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylhexanoylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
- 20 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-
- 30 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-98-

- (-)-6-[4-(2,6-Difluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,6-Difluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[4-(2,3,5-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2,3,5-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,3,5-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-
- 10 4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2,3,4-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2,3,4-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[4-(2,3,4-Trifluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(3-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(3-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-
- 20 amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(3-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(4-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-)-6-[4-(4-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(4-Chlor-2-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-
- 30 amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-99-

- (+) 6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Bromophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-)-6-[4-(2-Bromophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2-Bromophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-
- 10 amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (+)-6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-100-

- 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-) 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-101-

- (-)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (+)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (-)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-102-

- (+)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
5 (-) 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
10 (-)-6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
15 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
20 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
25 (+) 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-
30 4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-103-

- 6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
5 (+)-6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
10 (+)-6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
15 (-)-6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
20 (-) 6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
25 6-[3-{1-(2,5-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[3-{1-(2,5-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+)-6-[3-{1-(2,5-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
30 6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-104-

- (-)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl-
- 10 amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- 25 (-) 5-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- (+) 5-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- 6-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-
- 30 4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-105-

- (+) 6-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-) 6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 10 (-) 5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
(+) 5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 15 5-[4-(5-Fluor-2-mesylaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
(-) 5-[4-(5-Fluor-2-mesylaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
(+) 5-[4-(5-Fluor-2-mesylaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 20 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+) 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (+) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-106-

- 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
5 (+)-6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-
10 methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
15 (-) 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-
20 trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-
trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-
trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
25 3. 2,3-Benzoxazin-1-one gemäß Anspruch 2.
4. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2
zur Herstellung von Arzneimitteln.
5. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 2 zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.
- 30 6. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung nach
Anspruch 2 sowie pharmazeutisch verträgliche Träger.

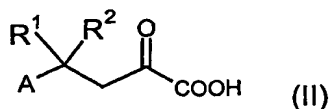
-107-

7. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung mindestens einer der Erkrankungen, die größtenteils mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 5 (i) Lungenerkrankungen
- (ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen
- (iii) Allergien
- (iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)
- 10 (v) Dermatologische Erkrankungen
- (vi) Nierenerkrankungen
- (vii) Lebererkrankungen
- (viii) Gastrointestinale Erkrankungen
- (ix) Proktologische Erkrankungen
- 15 (x) Augenerkrankungen
- (xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches
- (xii) Neurologische Erkrankungen
- (xiii) Bluterkrankungen
- (xiv) Tumorerkrankungen
- 20 (xv) Endokrine Erkrankungen
- (xvi) Transplantationen
- (xvii) Schwere Schockzustände
- (xviii) Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz
- (xix) Emesis
- 25 (xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese (z.B. Lumbago)

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß eine α -Ketocarbonsäure der allgemeinen Formel II

30



worin A, R^1 und R^2 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

-108-

entweder

gegebenenfalls verestert, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

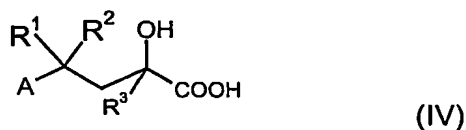


5

worin R³ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R¹² eine C₁-C₅-Alkylgruppe bedeutet,

in Gegenwart eines Katalysators wie z.B. Fluorid-Salzen oder basischen Verbindungen wie Alkalicarbonaten oder mit einer Alkylmetallverbindung,

10 beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer Verbindung der Formel IV



umgesetzt wird, gegebenenfalls der Ester wieder gespalten wird und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



20 wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird, wobei anschließend der Rest R^{13} abgespalten wird oder
direkt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



wobei R¹³ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₅ Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,

30 gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion durch z.B. Überführung in
das Säurechlorid, umgesetzt wird, wobei anschließend in beliebiger Reihenfolge

-109-

der Rest R^{13} abgespalten wird und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



5

worin R^3 und R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart eines Katalysators wie z.B. Fluorid-Salzen oder basischen Verbindungen wie Alkalicarbonaten oder mit einer Alkylmetallverbindung, beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, umgesetzt wird.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/08501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D265/02 C07D307/88 C07D413/12 A61K31/536 A61K31/365
A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 32584 A (KALKBRENNER FRANK ;KROLIKIEWICZ KONRAD (DE); EKERDT ROLAND (DE); S) 8 June 2000 (2000-06-08) cited in the application page 1, line 19-24; claims 1,2 page 20	1-8
X	WO 98 54159 A (SCHERING AG) 3 December 1998 (1998-12-03) cited in the application claim 1; examples 1-206 page 9, line 16 -page 14, line 11 page 15 page 26, paragraph 3 page 30	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2001

Date of mailing of the international search report

12/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08501

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0032584	A	08-06-2000	DE 19856475 A1	31-05-2000
			AU 1976000 A	19-06-2000
			BR 9915755 A	28-08-2001
			WO 0032584 A2	08-06-2000
			EP 1133486 A2	19-09-2001
			NO 20012562 A	26-07-2001
WO 9854159	A	03-12-1998	DE 19723722 A1	10-12-1998
			AU 8021198 A	30-12-1998
			BG 103903 A	28-04-2000
			BR 9809703 A	11-07-2000
			CN 1258286 T	28-06-2000
			EE 9900548 A	15-06-2000
			WO 9854159 A1	03-12-1998
			EP 0986545 A1	22-03-2000
			HR 980289 A1	28-02-1999
			HU 0002126 A2	28-06-2001
			NO 995845 A	27-01-2000
			PL 337088 A1	31-07-2000
			SK 160999 A3	11-07-2000
			TR 9902924 T2	21-02-2000
			US 6245804 B1	12-06-2001
			ZA 9804655 A	16-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08501

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D265/02 C07D307/88 C07D413/12 A61K31/536 A61K31/365 A61P29/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 32584 A (KALKBRENNER FRANK ;KROLIKIEWICZ KONRAD (DE); EKERDT ROLAND (DE); S) 8. Juni 2000 (2000-06-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 19-24; Ansprüche 1,2 Seite 20	1-8
X	WO 98 54159 A (SCHERING AG) 3. Dezember 1998 (1998-12-03) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiele 1-206 Seite 9, Zeile 16 -Seite 14, Zeile 11 Seite 15 Seite 26, Absatz 3 Seite 30	1-8
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Oktober 2001		12/10/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Seymour, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08501

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0032584	A	08-06-2000	DE	19856475 A1	31-05-2000
			AU	1976000 A	19-06-2000
			BR	9915755 A	28-08-2001
			WO	0032584 A2	08-06-2000
			EP	1133486 A2	19-09-2001
			NO	20012562 A	26-07-2001
WO 9854159	A	03-12-1998	DE	19723722 A1	10-12-1998
			AU	8021198 A	30-12-1998
			BG	103903 A	28-04-2000
			BR	9809703 A	11-07-2000
			CN	1258286 T	28-06-2000
			EE	9900548 A	15-06-2000
			WO	9854159 A1	03-12-1998
			EP	0986545 A1	22-03-2000
			HR	980289 A1	28-02-1999
			HU	0002126 A2	28-06-2001
			NO	995845 A	27-01-2000
			PL	337088 A1	31-07-2000
			SK	160999 A3	11-07-2000
			TR	9902924 T2	21-02-2000
			US	6245804 B1	12-06-2001
			ZA	9804655 A	16-03-1999